

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

THÈSE

No

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

GEORGES-MICHEL GACHNOCHI

Né le 24 Octobre 1940, à Pau (Pyrénées Atlantiques)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Présentée et soutenue publiquement le

1970

INFLUENCE DES BENZODIAZEPINES
SUR LES TESTS D'EFFICIENCE
ET LES CONDITIONNEMENTS INSTRUMENTAUX

Président : M. Pierre PICHOT, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

THÈSE

Nº

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

GEORGES-MICHEL GACHNOCHI

Né le 24 Octobre 1940, à Pau (Pyrénées Atlantiques)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Présentée et soutenue publiquement le

1970

INFLUENCE DES BENZODIAZEPINES
SUR LES TESTS D'EFFICIENCE
ET LES CONDITIONNEMENTS INSTRUMENTAUX

Président : M. Pierre PICHOT, Professeur





Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PERE, A MA MERE

*en témoignage de très profonde tendresse
et de très grande reconnaissance.*

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE, MARC BRODSKY

A MA SOEUR CHERIE

A MON BEAU-FRERE

affectueusement

A MON CHER NEVEU

A MA FAMILLE

A MONSIEUR MAURICE BIROLLEAU

notre grand ami depuis les jours sombres.

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PICHOT

Professeur de Psychologie Médicale

*qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse.*

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOISSIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE SIMON

*dont les conseils pour cette thèse
nous ont été extrêmement précieux.*

Hommages respectueux.

A MADemoiselle LE Docteur H. CHAIGNEAU

*qui nous a reçu chaleureusement dans son service et dont
les encouragements ne nous ont jamais fait défaut;
qu'elle en soit ici très vivement et très sincèrement remerciée,
et reçoive le témoignage de notre attachement.*

A Monsieur LE Professeur A. SOULAIRAC

*avec toute notre gratitude pour sa bienveillance,
pour l'enseignement reçu dans son service de
Sainte-Anne et pour les conseils qu'il nous a
donnés pour cette thèse.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR C. NARDI

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. HOUDART

MONSIEUR LE DOCTEUR J.J. RONDEPIERRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H.P. KLOTZ

MONSIEUR LE PROFESSEUR HONORAIRE R. GARCIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. MICHAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DELAY

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. FRAISSE

Professeur de Psychologie Expérimentale

à la Faculté des Lettres et Sciences Humaines

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ D.J. DUCHE

dont l'enseignement et les conseils nous ont été infiniment précieux.

A MADemoiselle LE PROFESSEUR AGREGÉ TH. LEMPERIERE

dont le bienveillant accueil nous a profondément touché.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ J. LAPRESLE

sa science, qu'il met au service des malades, nous a impressionné.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. KIPFER

*qui nous a donné un grand exemple par sa bienveillance
et son dévouement aux malades.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. MAMO

qui nous a initié avec beaucoup de patience à la neurologie.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. BASQUIN

*qui nous a guidé avec beaucoup de gentillesse lors
de nos débuts en psychiatrie infantile.*

A MONSIEUR MARC BLANCHETEAU
Chargé de Recherches au C.N.R.S.

*qui nous a fait connaître et aimer le travail expérimental
et en qui nous avons trouvé un conseiller sûr et amical.*

A MONSIEUR CHARLES COHEN-SALMON
du Laboratoire de Psychologie expérimentale
et comparée de la Sorbonne,

Amicalement.

A NOS ASSISTANTS, A NOS COLLEGUES, A NOS
AMIS DES INTERNATS DE VILLE-EVRARD ET
DE SAINTE-ANNE.

AUX INFIRMIERS ET INFIRMIERES
DES HOPITAUX PSYCHIATRIQUES,

AUX PSYCHOLOGUES ET ASSISTANTES SOCIALES.

INFLUENCE DES BENZODIAZEPINES
SUR LES TESTS D'EFFICIENCE
ET LES CONDITIONNEMENTS INSTRUMENTAUX

Retirement de soi hors des choses. Retirement des choses hors des autres choses l'entourant. Soustraction qui revient parfois à de l'analyse, quoique à cent lieues de l'être. Le cadre part et la chose, sans solennité, même avec une rigoureuse simplicité, fait bande à part, existe.

Cette impression est ineffable, on aurait envie de dire divine, tant elle éloigne des commandements que l'homme se donne d'habitude.

Ce détachement, surtout peut-être par l'évanouissement concomittant de toute ambition, volonté, de tout dessein à l'endroit des choses, aère et désintègre.

Henri Michaux, *Passages*.

INTRODUCTION

Etonné des effets apparemment contradictoires d'un groupe de substances parmi les plus utilisées en thérapeutique psychiatrique, les benzodiazépines, nous avons demandé à la littérature psychopharmacologique de nous éclairer.

Le nombre des publications concernant ces produits est élevé; nous avons fait un choix : celui de nous limiter à celles qui utilisent les techniques de deux branches de la psychologie expérimentale : la partie de la psychométrie qui concerne les tests d'efficiences, d'une part; l'étude du conditionnement instrumental de l'autre.

Nous nous sommes limité aux expériences menées sur l'homme normal et l'animal anatomiquement intact.

Nous ne prétendons nullement que les autres travaux publiés soient d'un moindre apport à l'étude du mode d'action des benzodiazépines. Au contraire, certains d'entre eux, soit concernant l'estimation des effets subjectifs de ces substances, soit la simple observation du comportement des sujets qui en reçoivent, ou encore chez l'animal les techniques d'observation en situation libre, ou l'étude des réflexes conditionnés classiques, sont dans certains cas non seulement précieux mais encore fondamentaux pour la compréhension des faits cliniques d'une part, et des travaux que nous résumerons ici d'autre part.

Certes, il ne pourrait être question de psychopharmacologie sans une étude préalable des effets généraux, notamment sur le tonus musculaire et la coordination motrice des substances étudiées. Mais encore, dans bien des articles que nous analyserons, les chercheurs relatent, par exemple lors de tests d'efficiences, les effets observés en dehors de ceux qui concernent directement ces tests, et ceci à titre comparatif; de même lors d'études portant sur les réflexes conditionnés instrumentaux, observer les effets sur le comportement général (agitation ou sédation par exemple) est nécessaire pour interpréter les résultats des études de conditionnement.

Dans de multiples cas surtout, les auteurs constatent ne pouvoir expliquer les phénomènes qu'ils observent que par comparaison avec les recherches électroencéphalographiques, neuro-psychopharmacologiques ou biochimiques.

Néanmoins, nous pensons que l'ensemble des travaux auxquels nous nous sommes particulièrement intéressé présente une caractéristique commune : ils étudient les modifications apportées par les benzodiazépines à des conduites ou intervient la référence au succès ou à l'échec.

Ceci est assez clair en ce qui concerne l'animal, encore qu'il faille préciser un point : bien entendu l'obtention ou non d'un renforcement positif, l'accomplissement ou non de l'évitement ou de l'échappement lors de comportements négativement renforcés peuvent en eux-mêmes être considérés comme des succès ou des échecs du point de vue de l'adaptation (encore faut-il être certain de la présence de la motivation : ne pas obtenir un biscuit n'est un échec que pour un rat qui a faim) — mais ils sont loin de résumer l'ensemble des faits

observables pendant l'accomplissement des conduites en cause : ce que nous voulons simplement souligner, c'est que ces conduites ne s'accomplissent pas sans la présence de ces renforcements proposés par l'expérimentateur ou la machine dont il se sert.

En ce qui concerne les tests psychologiques chez l'homme, dans la passation d'un test d'efficiencé chez un sujet adulte et normal (ce qui est le cas des travaux que nous envisagerons ici) on suppose que ce sujet est, comme l'on dit, "motivé" : c'est pourquoi il nous semble qu'on pourrait considérer que l'opposition score élevé — score bas constitue pour le sujet l'analogie d'un couple de renforcements symétriques, respectivement positif et négatif.

Ainsi pensons-nous pouvoir justifier notre dessein : étudier l'effet d'un groupe de produits sur les comportements renforcés et les tests d'efficiencé, c'est étudier l'effet de ces produits sur l'ensemble des situations dans lesquelles un expérimentateur intervient en récompensant ou punissant le sujet, soit d'une manière matérielle ou physique, soit encore verbalement, soit même implicitement.

Notre dessein n'est pas de nous enquéir de l'application aux benzodiazépines de la pharmacologie prévisionnelle (cf. BOISSIER et SIMON, 1968) — on connaît les problèmes que l'utilisation dans ce sens des tests mentaux notamment suscite (cf. PICHOT, 1961, 1968) — mais de nous attacher aux effets comportementaux eux-mêmes et à la signification qu'ils revêtent.

PREMIERE PARTIE

GENERALITES SUR LES BENZODIAZEPINES

Les benzodiazépines font partie (MESNARD ET DEVAUX, 1967) des azépines synthétiques : hétérocycles azotés heptatomiques à trois doubles liaisons. De très nombreux autres médicaments, dont la plupart ont des effets psychotropes, ont également une structure azépinique : citons notamment le pentétrozol (Cardiazol®), la triméprimine (Surmontil®), la désipramine (Pertofran®), l'imipramine (Tofranil®), l'opipramol (Insidon®), la dibenzépine (Noveril®), le Tégrétol®. Nous constatons qu'à l'exception de ce dernier produit, particulier par son action anticomitiale, tous ceux que nous venons de citer ont un effet psycho-analeptique, selon la classification de Jean DELAY (1957). (cf. DELAY et DENIKER, 1961)

Les benzodiazépines, dérivant d'une benzo (e) diazépine 1-4, sont utilisées depuis une dizaine d'années. A l'exception du nitrazépam, qui est un hypnotique, elles sont considérées comme des "tranquillisants" et font donc partie des psycholeptiques selon cette même classification; elles ont donc une place particulière parmi les azépines à action psychotrope.

Remarquons que le Noveril®, dérivé de la dibenzodiazépine, est (comme d'ailleurs l'Insidon®) un thymo-analeptique de transition, c'est-à-dire un médicament à action à la fois anti-dépressive et sédative, à action complexe (cf. DENIKER, 1967).

Les benzodiazépines (abréviation BDA) qui ont été synthétisées jusqu'à ce jour sont en grand nombre. Certaines d'entre elles sont actives, d'autres pas. Nous citerons celles actuellement commercialisées en France : le chlórdiazépoxide (anciennement méthaminodiazépoxide) Librium® (CDP) : le diazépam : Valium® (DZP); l'oxazépam : Sérستا® (OZP); le clorazépate dipotassique : Tranxène® (CZP); le médazépam : Nobrium® (MZP) sont utilisés à titre de tranquillisants. Le nitrazépam : Mogadon® est utilisé comme hypnotique. (Notons que l'azapétine est une benzodiazépine à action vaso-dilatatrice).

I — EMPLOI CLINIQUE DES BENZODIAZEPINES

MICHAUX (1965), LEREBoullet et Coll. (1965) soulignent l'efficacité du CDP comme anxiolytique, utilisé à des doses de 20 à 40 mg/jour en moyenne, parfois beaucoup plus, dépourvu d'effets hypnotiques, mais avec une action myorelaxante (VOLMAT et ALLERS, 1968).

Ses effets "sont d'autant plus nets que l'angoisse du malade est plus apparente, c'est-à-dire moins engagée dans des phénomènes de conversion ou endiguée par des mécanismes de défense. L'action est cependant appréciable dans les névroses phobiques, bien moindre dans les névroses obsessionnelles." Il a un effet souvent favorable dans les manifestations psycho-somatiques (LEREBoullet et Coll. 1965). MICHAUX et DUCHE (1962) trouvent une prédominance d'actions sur l'élément physique de l'anxiété. Par ailleurs "Il a été utilisé comme anticonvulsivant d'appoint et réducteur des troubles du caractère dans l'épilepsie". (LEREBoullet et Coll. 1965; BAN, 1969).

Mais des incidents sont parfois rencontrés "euphorie excessive avec désintérêt contrastant fortement avec angoisse et tendance dépressive qui préexistaient. On a l'impression dans certains cas d'une inversion de l'humeur chez des sujets à constitution cyclothymique. Beaucoup plus rarement des abréactions émotionnelles à note dépressive sont observées, nécessitant l'association d'un antidépresseur; l'association imipramine chlordiazepoxide est souvent excellente au cours des états anxieux névrotiques avec tendance dépressive nette". (MICHAUX, 1965).

D'autre part "l'action du méthaminodiazepoxide paraît moins significative dans le traitement des psychoses . . . même sur la symptomatologie anxieuse" (LEREBoullet et coll. 1965).

A noter qu'IDESTRÖM (1960), IDESTRÖM et CADENIUS, (1961) et HOLLISTER et coll. (1961) relèvent avec le CDP des effets stimulants et lors de son interruption un syndrome d'abstinence.

Les indications de l'OZP sont elles aussi constituées par les "états ou domine l'anxiété" et il diminue la tension nerveuse. (LEREBoullet et coll. 1965).

Il paraît, à la dose de 5 mg, préférable au Librium à la dose de 10 mg (KERRY, 1968); il aurait des effets marqués sur les manifestations phobiques et psychasthéniques (MICHAUX, 1965).

Cependant il a davantage d'effets secondaires (somnolence, ataxie); l'accoutumance serait plus grande; comme le CDP, il est contre-indiqué dans la myasthénie.

Le CDP et le DZP sont utilisés d'une façon très large dans le traitement de l'alcoolisme et lors de la post-cure (EY et Coll. 1967, BAN, 1969, SOUBRIER et BAIL 1969). Sa posologie moyenne va de 10 à 30 mg/jour.

Le DZP est préférable au CDP comme thérapeutique d'appoint de la comitialité; il a un effet favorable sur la fréquence des crises et les manifestations EEG. (BAN, 1969).

P.E. FELDMAN (1962) a constaté avec le DZP mais non avec le CDP une stimulation chez les malades à l'activité diminuée; chez les schizophrènes se produisait une exacerbation des hallucinations.

GUNDLACH et Coll. (1966) rapportent que chez certains patients non hospitalisés se sont manifestés sous DZP des idées et impulsions suicidaires, et chez d'autres des symptômes paranoïdes.

L'OZP trouve lui aussi ses indications comme anxiolytique, dans l'agitation des éthyliques et dans les syndromes de privation des toxicomanes, (BAN 1969); il serait peu hypnotique, (TINEL, 1966; LEHMANN 1966). Il est utilisé à des doses de 15 à 50 mg/jour en moyenne; parfois à dose nettement plus élevée. TISLOW (1968) relate que des sujets souffrant habituellement de syndromes psycho-somatiques post-émotionnels ont pu voir éviter la survenue de tels syndromes grâce à la prise immédiate d'OZP.

Le CZP a une action clinique très proche de celle de deux précédents dérivés. Il est d'ailleurs métabolisé dans l'organisme en OZP. Il est utilisé à des doses de 10 à 40 mg par jour en moyenne. Les effets secondaires seraient faibles (SAMBRON, 1968; BELIN, 1968; VATAN, 1968).

Le médazépam, enfin, récemment introduit, utilisé à doses de 15 à 30 mg par jour en moyenne, serait particulièrement actif sur les troubles psychofonctionnels et les maladies psychosomatiques (cf. HELD, 1970). Il en irait de même d'une BDA non commercialisée en France, le prazépam (BAN, 1969).

Deux points ressortent de la littérature concernant les BDA : la nécessité d'une posologie progressive pour éviter les effets de somnolence; l'inconvénient qu'il peut y avoir à prescrire ces produits à des sujets amenés à conduire des automobiles et à utiliser des machines dangereuses (MURRAY, 1960, 1962).

Notons encore que des effets de sédation ou d'excitation, selon les sujets, de la libido ont été relevés avec plusieurs BDA (BAN, 1969).

Les effets du NZP sont très particuliers au sein des BDA. En effet, ils sont principalement hypnotiques, "laissant à l'arrière plan les effets anxiolytiques et myorelaxants. Il provoque un endormissement assez rapide, le maintien du sommeil et un réveil facile" (VOLMAT & ALLERS, 1968). Sa posologie est de 5 à 10 mg au coucher. Certains (BAN) l'utilisent aussi comme anticomitial.

II — ETUDES SUBJECTIVES ET OBJECTIVES (EN DEHORS DES TESTS D'EFFICIENCE) SUR LES EFFETS DES BENZODIOZEPINES MENEES SUR DES SUJETS EN MILIEU NON-PSYCHIATRIQUE.

D'assez nombreuses études ont été consacrées aux effets des BDA chez l'homme normal ou paranormal. Ces effets étaient relevés grâce aux appréciations des sujets eux-mêmes (effets subjectifs des produits) ou grâce à l'observation du comportement général ou par les réponses à des tests, notamment des questionnaires (échelles d'anxiété essentiellement).

De plus, dans certains des travaux que nous rapporterons et qui concernent les effets des BDA sur les résultats des tests d'efficience, une étude parallèle était menée sur de tels effets.

Nous nous contenterons ici de rappeler brièvement quelques uns de ces travaux.

GLESER et Coll. (1965) observent avec 20 mg de CDP une diminution de l'anxiété chez des garçons délinquants.

PILLARD et FISHER (1967) avec 15 mg de CDP, ne trouvent pas de modification significative de l'anxiété suscitée chez de jeunes étudiants par un film d'horreur (échelles POMS et TMAS); par contre ils relèvent un effet sédatif.

BARRETT et DI MASCIO (1966) avec 15 mg de CDP ou 6 mg de DZP constatent une diminution de l'anxiété chez les plus anxieux d'un groupe de 120 étudiants, volontaires pour l'expérience. Chez les moins anxieux par contre le CDP à la dose de 15 mg suscite une augmentation significative de l'anxiété (échelles TMAS et SCAB).

ZBINDEN et Coll. (1961) constatent chez un sujet volontaire ayant absorbé en 12 jours 9.700 mg de CDP instabilité, ataxie et dysarthrie, qui se montrent complètement réversibles. Les mêmes symptômes étaient constatés chez les sujets ayant fait une tentative de suicide au CDP.

HOLMBERG et WILLIAM-OLSSON (1964) constatent des effets subjectifs favorables: (bien être, "sentiments d'amitié" avec 37,5 mg de CDP donné en 5 fois à des étudiants volontaires (alors qu'un autre tranquillisant, le benzquinamide, produisait plutôt des effets défavorables).

BURGER (1963) notait chez un volontaire ayant absorbé 50 mg de CDP le premier jour, une dose triple le second et décuple le troisième, euphorie, disparition de l'anxiété, fatigue discrète, troubles de l'équilibre. Avec 1 gramme par jour pendant 9 jours, il constatait une instabilité marquée, ainsi que dysarthrie et ataxie.

De l'ensemble des faits cliniques, des observations et des expériences en milieu non psychiatrique que nous venons de survoler se dégagent les points suivants :

Les BDA trouvent leurs indications majeures dans les états anxieux des sujets non psychotiques, à l'exception du NZP qui est un hypnotique d'emploi relativement agréable.

Les effets secondaires, somnolence et incoordination motrice notamment peuvent se voir avec des doses variables, plus faibles avec le DZP qu'avec le CDP.

Dans l'ensemble, ce sont des produits d'un emploi plutôt agréable pour le sujet.

Des effets paradoxaux d'euphorie ou d'excitation sont susceptibles de se produire.

III – APERCU DES EFFETS PHARMACOLOGIQUES DES BENZODIAZEPINES

Nous emprunterons à ZBINDEN et RANDALL (1967) une grande partie des données qui seront très brièvement rappelées ici.

D'une façon générale, les effets des BDA ne varient pas beaucoup qualitativement, selon les espèces, quoique les chats soient plus sensibles à l'action myo-relaxante, et les souris, les rats et les singes à l'action d'excitation.

1 – Toxicologie : effets généraux

Les effets toxiques sont très modérés chez l'homme en dehors des effets secondaires que nous avons déjà envisagés et de quelques réactions allergiques (MICHAUX, 1965), d'hypotension orthostatique et d'oedème lors de l'administration simultanée d'IMAO(BAN).

Par ailleurs un seul cas de suicide réussi par BDA seule est signalé par ZBINDEN et RANDALL.

Chez l'animal les DL 50 seraient supérieures à 700 mg/kg P.O. chez la souris; 1.800 mg/kg pour le NZP. La toxicité chronique chez l'animal serait également très faible.

L'action sur le Système Nerveux Autonome est très faible ou inexistante. Les effets sur les fonctions circulatoires sont négligeables; ceux sur les glandes endocrines seraient minimes ou absents; quelques troubles du cycle menstruel sont rapportés.

2 – Propriétés myorelaxantes et anticonvulsivantes

Les propriétés myorelaxantes sont patentées et d'ailleurs les BDA sont efficaces dans diverses contractions musculaires (loc. cit.) chez l'homme, quoiqu'il ne s'agisse peut-être pas toujours des mêmes modes et lieux d'action (motoneurones gamma ?, fibres 1 a ?, faisceau neuro-musculaire ?)

Les BDA ont une activité très grande contre les convulsions induites par le pentétrazol, la strychnine et les électrochocs et ceci à doses assez proches des doses myorelaxantes.

3 – Les réflexes médullaires

Les réflexes médullaires sont inhibés par les BDA; la strychnine empêche cette action (BAN).

4 – Action antiémétique

Le CDP a une action antiémétique. A haute dose, il inhibe chez 30 à 40% des animaux les vomissements induits par l'apomorphine (BAN).

5 — Effets hypnotiques

A propos des effets hypnotiques, ZBINDEN et RANDALL distinguent d'une part le NZP, le Ro-5-6901 et le DZP, et les composés tels que le Ro-5-3027, Ro-5-4200, etc . . . de l'autre. Les seconds ont un très fort pouvoir hypnotique et une faible action de perte du réflexe de redressement chez la souris, alors que c'est l'inverse pour les premiers. Le NZP par exemple n'est pas efficace lors des formes sévères d'insomnie qui restent pourtant sensibles aux barbituriques. Nous reverrons à propos du lieu d'action des BDA que ces différences d'activité hypnotique sont parallèles à des différences d'activité neurophysiologique, notamment sur la substance réticulée activatrice (SOULAIRAC et Coll., 1965).

6 — Analgésie

GOLDBERG et Coll. (1967) utilisant la technique de "hotplate analgesia" n'ont pas noté d'effet analgésique chez des souris et des rats lors d'administration P.O., même de très fortes doses de CDP.

Par contre en I.P. un tel effet se manifestait, plus important lorsque les animaux avaient reçu du CDP pendant les 14 jours antérieurs. Les dosages employés étaient importants supérieurs à 50 mg/kg I.P. ou 100 mg/kg P.O. (150 chez le rat).

7 — Action sédative générale et action anti-stress

Un grand nombre de travaux ont été publiés sur l'action sédative générale des BDA (nous renverrons pour la méthodologie générale à BOISSIER 1959, 1961, 1963; BOISSIER et SIMON, 1968). Nous n'en rappellerons que quelques uns.

BOISSIER et SIMON (1969) envisagent l'action de divers produits, dont les BDA, chez des animaux subissant divers stress aigus et assimilent d'ailleurs la manipulation de l'animal, qui entraînait une diminution de l'activité motrice spontanée d'une souris, à un tel stress.

Le CDP atténue dans ces conditions cette diminution d'activité. Par contre ni le CDP ni le DZP ne facilitent la descente de souris à partir d'une plate forme élevée; le CDP augmente l'activité motrice et exploratoire de souris ayant reçu une dose d'amphétamine et s'opposent chez des chiens (LANG et GERSHON, 1963) aux conséquences physiologiques et comportementales de l'injection de yohimbine.

Selon la méthode de mesure de l'action sédative, on peut observer le rat en situation libre (open-field test) sous observation directe, ou en utilisant un actographe. Après choc électrique, se produit normalement une suppression relative d'activité qui n'est pas modifiée par le CDP (4 à 8 mg) ni par le DZP (0,25 à 0,5 mg/kg).

BASTIAN (1961) avec 50 mg/kg de CDP utilise la méthode des cages oscillantes ("tilting cages") et trouve une augmentation nette chez la souris de l'activité motrice.

BOISSIER et Coll. (1963, 1964, 1965) ne trouvent d'effet chez la souris, lors de l'épreuve de l'évasion modifiée, qu'à doses ataxiantes, (> 40 mg/kg) de CDP.

Par contre l'utilisation du test de la planche à trous chez la souris montre que les BDA à dose moyenne diminuent l'exploration alors qu'à dose faible elles peuvent avoir un effet d'excitation. Chez l'animal stressé par un jet d'air (BOISSIER, 1969) le DZP supprime au contraire l'hyperactivité exploratoire induite.

VALZELLI (1969) utilisant la même technique trouve que le CDP (1 mg/kg) augmente l'activité exploratoire chez des souris agressives et de plus comparé à d'autres drogues psychotropes, est le seul produit à ne pas diminuer l'activité exploratoire de souris normales

RUSHTON et STEINBERG (1966, 1967) constatent avec du CDP chez les rats, dans un labyrinthe inconnu, une augmentation du nombre des entrées dans les branches du labyrinthe pendant 2 à 3 minutes, puis un état de transe ("crouching") évité par l'association d'amphétamine.

BUCHTEL et Coll (1966) trouvent le CDP faiblement actif sur le test de l'évasion mais perturbant à la dose de 10 mg/kg sur le test de la tige tournante que BOISSIER (1968) considère comme un test d'incapacitation motrice.

BASTIAN (1961) examine pour mesurer l'ataxie les possibilités de descente le long d'une tige verticale et ne constate pas de diminution sensible avec 50 mg/kg de CDP.

8 — Effets sur les conséquences somatiques et biologiques du stress.

Citons entre autres les travaux de Mc DONALD, STERN, HAHN (1963) qui trouvent une tendance à la diminution de l'élévation du rythme cardiaque au son d'une cloche HAOT, DJAHANGUIRI et RICHELLE (1964) qui trouvent une action protectrice de CDP à l'égard de l'ulcère de contrainte chez le rat.

Quand à la méthode de mesure de la "défécation émotionnelle" elle est en elle-même très controversée : cf. BOISSIER et SIMON (1969).

KHAN et Coll. (1964) constatent avec divers tranquillisants dont CDP un effet inhibiteur sur l'élévation des acides gras libres du sérum sous l'influence d'électrochocs répétés.

9 — Effets sur l'approvisionnement et l'agressivité

Les effets d'approvisionnement et les effets calmants sur l'agressivité spontanée ou induite de l'animal sont de ceux qui ont été le plus étudiés. Nous renvoyons, entre autres, aux travaux de GLÜCKMAN (1965) (effets discrets sur des singes agressifs, plus importants chez les singes craintifs : effet d'approvisionnement) et aux travaux de HEISE et BOFF (1961),

RANDALL et Coll. (1960, 1961), BAGDON et de SILVA (1965) sur l'approvisionnement du singe; de COLE et WOLF (1966) sur l'agressivité de la souris élevée en isolement.

VALZELLI et Coll. (1967) trouvent avec CDP, DZP, OZP, NZP une diminution des effets qu'induit sur l'agressivité l'isolement de souris pendant 4 semaines.

Par contre, JANSSEN et Coll. (1962), GRAY et Coll. (1965) étudiant l'agressivité de chat et de souris isolés, HOROVITZ et Coll. (1969) sur le rat isolé, ne trouvent pas de résultat très concluant, sauf éventuellement avec des doses ataxiantes (KARLI, 1961).

10 — Comportements innés

En dehors des effets sur l'agressivité, de nombreuses études ont été menées sur les comportements innés. Notons à titre d'exemple les travaux de KEIPER (1969) : diminution des conduites stéréotypées du canard, de ROHTE (1969) sur les activités de nettoyage de la souris (blanche); de FLORU et Coll. (1969) qui trouvent une diminution de la motilité et une orientation défectueuse chez les hyménoptères.

11 — Effets sur l'appétit

Les effets stimulants des BDA sur l'appétit sont maintenant bien classiques : signalons notamment, en dehors des travaux de RANDALL et Coll. (1960) et ceux de GLÜCKMAN (1965), FELDAMN et GREEN (1966), OPITZ et AKINLAJA (1966) qui trouvent avec le CDP, phénobarbitol, et à un moindre degré OZP une augmentation du poids et de l'appétit chez les rats.

Mc DONALD et Coll. (1963) trouvent d'abord une augmentation de poids (avec une série de 5 injections quotidiennes de CDP) puis une diminution au bout de 28 jours d'injections quotidiennes. Ils trouvent une légère tendance à l'augmentation de consommation de l'eau que ne relève pas TENEN (1967); MARGULES et STEIN (1967) constatent que l'inhibition de la consommation de lait chez des rats normalement alimentés est réduite par l'adjonction de quinine, et que 10 mg/kg d'oxazépam suppriment cette réduction. La chlorpromazine (CPZ) à 1 mg/kg a un effet contraire. De même, l'OZP à 20 mg/kg provoque une large augmentation de la consommation de lait chez ces rats rassasiés, alors que ce n'est pas le cas pour 1 mg/kg de CPZ.

12 — Action sur les réflexes pavloviens classiques.

(Conditionnement du premier type)

CORSON et O'LEARY CORSON (1967) et NEWTON (1967) signalent chez le chat avec le DZP (0,5 à 1 mg/kg/24 h) et le CDP (0,5 mg/kg) une inhibition des réflexes conditionnés à réponses diurétique, cardiaque, respiratoire ou salivaire.

MICHAUX, DUCHE et Coll. (1966) étudiant chez divers adultes non psychotiques l'effet du CDP sur le conditionnement EEG son-lumière ne trouvent pas de modification significative de la durée de la réponse conditionnée; par contre la durée moyenne des images consécutives est nettement diminuée et s'ajuste à la dose de la réaction inconditionnelle, elle-même diminuée.

Nous verrons en étudiant la Réaction Emotionnelle Conditionnée (CER) (technique d'ESTES et SKINNER, (1941) les effets des BDA sur un réflexe conditionné du premier type se traduisant par l'inhibition d'un réflexe conditionné du second type.

13 — Mode et lieu d'action.

Les données obtenues par les expériences neurophysiologiques montrent que les BDA dépriment peu la substance réticulée activatrice (SOULAIRAC et Coll., 1965) alors que les barbituriques la dépriment nettement.

Par ailleurs, DZP et NZP à 10 mg/kg I.V. n'augmentent pas le seuil d'activation de l'EEG après excitation du nerf sciatique; contrairement au pentobarbital à même dose, chez le chat immobilisé (SCHALLEK et Coll. 1965). Des résultats analogues sont notés sur le niveau de vigilance obtenu par stimulation réticulaire, chez des chats à électrode chronique implantée (SCHALLEK et KUEHN, 1965).

D'autres études sur les effets respectifs des barbituriques et des BDA sur la réponse recrutante thalamique et l'activité électrique du cortex confirment l'idée que les actions neuropharmacologiques des BDA et des barbituriques ne coïncident pas (MONNIER et GRABER, 1962; REQUIN et Coll. 1963; ARRIGO et Coll., 1965).

Ainsi les faits cliniques et neurophysiologiques indiquent que la facilitation du sommeil par les BDA est due à une réduction de l'activité émotionnelle causée primitivement par la dépression amygdalienne et hippocampale (SCHALLEK et Coll., 1965).

HERNANDEZ-PEON et ROJAS-RAMIREZ (1966) attribuent l'action de ces drogues à la "dépression pharmacologique des circuits émotionnels limbiques".

DEUXIEME PARTIE

EFFETS DES BENZODIAZEPINES SUR LES TESTS D'EFFICIENCE

Rappelons que nous considérerons les effets produits sur des tests passés chez des sujets sains. Dans la plupart des expériences rapportées les auteurs insistent sur les précautions prises pour éliminer des sujets en mauvaise santé ou ayant des antécédents neuropsychiatriques.

Nous exposerons d'abord les résultats de diverses expériences d'administration de BDA lors de la passation de tests psychologiques en rappelant parfois brièvement quels étaient les effets subjectifs ressentis.

Nous envisagerons ensuite des expériences comportant sur l'étude de l'interaction des benzodiazépines soit avec l'alcool, soit avec la dexamphétamine. Puis nous envisagerons des expériences abordant les problèmes de l'interaction de la motivation, de l'anxiété et de la difficulté de la tâche avec l'administration de CDP.

REED et Coll. (1965) ont étudié l'action de plusieurs produits pharmacologiques, psychoanaleptiques d'une part, et du diazépam, de l'autre, sur un test perceptivo-moteur : copie d'un motif géométrique complexe (spirale et rayons partant du centre). Les consignes étaient précises; notamment les 15 rayons devaient être tracés préalablement, puis la spirale dans le sens des aiguilles d'une montre.

Les sujets (hommes, étudiants en médecine) avaient auparavant passé le test un grand nombre de fois (à plusieurs reprises chaque jour de passation, trois jours par semaine, pendant un mois).

Le diazépam leur fut donné sous forme de tablettes de 5 milligrammes de Valium lors de deux jours de passation distincts.

Ils étaient avertis de la nature du produit. Ils eurent à répéter les tests plusieurs fois lors des jours de passation, comme précédemment.

Des 12 paramètres géométriques fournis par une machine IBM comme représentatifs à partir des mesures effectuées sur les diverses copies, 3 subirent sous diazépam des modifications significatives à $p < .01$.

Etaient diminués :

- 1) la surface de l'aire centrale,
- 2) le rapport de la surface de l'aire centrale et la surface de la spirale,
- 3) la longueur totale de la spirale.

Par contre les autres paramètres (régularité des angles, longueur de divers rayons, rapports des dimensions, régularité de la spirale, surface du dessin notamment) n'étaient pas affectés.

D'autre part les effets constatés disparaissent sur les copies effectuées plus de 5 heures après la prise du produit.

Les étudiants signalaient dans leur relevé subjectif des effets constatés, l'apparition de fatigue, apathie et sentiment d'ennui entre la première et la sixième heure après la prise du produit.

En résumé se manifestaient, à peu près de façon simultanée avec des effets subjectifs, une réduction de la longueur de la spirale et un tassement de son centre qui pouvaient être interprétés comme une diminution de l'effort fourni.

Par contre ne se manifestaient pas les effets constatés chez d'autres sujets avec de la d-amphétamine (15 mg/kg) ou avec un thymoanaleptique et qui affectaient essentiellement la régularité de la spirale.

Ainsi les auteurs soulignaient que le diazépam n'affectait pas sensiblement la précision nécessaire à l'accomplissement de la tâche proposée, sauf dans la mesure où cette précision dépendait de l'effort physique commenté.

HOLMBERG et WILLIAM-OLSSON (1965) comparent chez vingt jeunes femmes les effets de deux tranquillisants (CDP et BDZ) sur plusieurs tests d'efficiences auxquels elles étaient préalablement entraînées pour réduire les effets d'apprentissage. Les produits étaient administrés per os après une série de tests témoins; deux séries de tests, 45 minutes et 1 h 45 minutes après l'absorption étaient ensuite pratiqués.

Les tests étaient les suivants :

- un test de perception et de discrimination auditive : comptage de signaux auditifs rapides ("Auditory Span"),
- un test de perception et de discrimination visuelles ("Flicker fusion frequency") : fréquence d'émission à laquelle des signaux lumineux émis de façon discontinue paraissent se confondre,
- un test du domaine de la motricité (dextérité) : déplacer un stylet dans une fente à l'aide de deux écrous sans contact avec les bornes ("Coordinator test")
- un test d'attention et d'efficiences psycho-motrice : test de barrage en temps limité (4 minutes)
- un test de calcul mental.

Enfin les auteurs complètent les tests par un test d'équilibre en station debout, yeux fermés, pieds l'un derrière l'autre (sensibilisation de l'épreuve de ROMBERG).

Par rapport aux résultats obtenus sous placebo, on constatait avec CDP (60 mg P.O.), une altération des résultats au test "Flicker fusion frequency" (la fréquence de fusion diminuait très significativement).

Au "Coordinator test" il y avait une diminution relative de la précision (en fait l'effet d'amélioration de la précision constaté sous placebo ne s'observait pas). Ces effets s'observaient aussi avec le benzquinamide.

Au test de barrage, le nombre d'erreurs était significativement diminué deux heures après absorption du produit. Une heure après l'absorption, l'équilibre en position debout était significativement amélioré (sous placebo se produisaient des oscillations ici notamment réduites); l'effet persistait encore à la deuxième heure.

En résumé l'expérience montrait une altération des résultats au "Flicker fusion test" et de la précision au "Coordinator test" avec, de façon spécifique par rapport à l'autre tranquilisant, une amélioration des résultats aux tests de barrage (nombre d'erreurs) et d'équilibre.

Les résultats des autres tests, n'étaient pas significativement modifiés par le CDP.

IDESTRÖM et CADENIUS (1963) ont comparé les effets du chlórdiazépoxide, du dipipéron (appartenant à la famille des 4-fluorobutyrophénones) et de l'amobarbital sur une série de tests d'effcience :

- temps de réaction (TD) et temps de réaction et de choix (TRC) à des stimuli lumineux,
- "Tapping-speed" : test mesurant un facteur spécifique : "vitesse avec laquelle le sujet peut faire osciller la main ou le bras"(PICHOT, 1965),
- "Flicker fusion test" (cf. supra),
- test de dextérité manuelle,
- test d'équilibre en station debout (cf. supra),
- compter et discriminer des sons brefs (à 1200 - 1300 cycles/seconde) avec surimposition d'un son dérangeant (1000 cycles/seconde) (Perception et discrimination auditives).

Les sujets étaient des hommes, volontaires, étudiants d'environ 20 ans. Les médicaments étaient administrés en tablettes, après une première série de tests.

A 20 milligrammes, le CDP ne produisait d'effet significatif sur aucun test.

A 40 milligrammes, il y avait un allongement significatif de TR, TRC, une diminution de la vitesse de "tapping" et une altération des résultats du "Flicker fusion test".

Il existait une relation dose-effet nette.

A titre comparatif, notons que le diazépam affecte, à 20 milligrammes, surtout le "Flicker fusion test" et à 40 milligrammes augmente les erreurs du test de dextérité manuelle.

En résumé, le chlórdiazépoxide diminuait les vitesses de réponses et choix de tapping, et la fréquence critique de confusion lumineuse. Par contre la perception et la discrimination auditives, la dextérité manuelle et l'équilibre en station debout n'étaient pas effectués.

BRIMER et Coll. (1964) comparent, chez les étudiants en médecine, l'effet du CDP et de la chlorpromazine sur une batterie de tests dont 3 tests verbaux, trois tests numériques, trois tests de rapidité motrice et un test de fluidité idéationnelle.

La procédure comprenait une passation préliminaire destinée à déterminer les scores de base, puis deux passations à une semaine d'intervalle, l'une avec prise de médicament 90 minutes avant le début des tests (10 mg de CDP ou 50 mg de chlorpromazine), l'autre avec prise de placebo (50 mg d'acide ascorbique).

Pour chacun de ces produits, on procédait en "cross over" et de façon "double-aveugle".

La chlorpromazine diminuait les performances à 2 tests verbaux (V1 et V3) et aux tests numériques, alors que le chlórdiazépoxide n'altérait ces performances qu'au test verbal V1.

Les effets secondaires relevés par les sujets n'étaient pas plus marqués avec le chlórdiazépoxide qu'avec l'acide ascorbique alors qu'ils l'étaient pour la chlorpromazine.

Les auteurs faisaient remarquer d'une part que les doses médicamenteuses qu'ils avaient utilisées étaient assez faibles; d'autre part que les tests dont les résultats étaient altérés par l'un ou l'autre des médicaments exploraient certaines appréciations de relations conceptuelles.

Cependant plusieurs tests présentant cette particularité n'étaient pas touchés, notamment par le chlórdiazépoxide.

MILLER (1962) étudiant les effets de médicaments psychotropes sur les résultats de tests d'efficacité explorait les facteurs impliqués dans la conduite automobile.

Un premier test consistait en une simulation de conduite automobile devant une bande se déroulant soit à vitesse réglable par le sujet, soit à vitesse fixe équivalant à 10 ou à 20 miles à l'heure (environ 16 et 32 kilomètres/heure).

On mesurait le temps de parcours (E) lorsque le sujet choisissait sa vitesse de conduite, la précision de sa conduite dans ces conditions (P1) ainsi que la précision de la conduite à vitesse imposée faible (P2) et à vitesse imposée plus élevée (P3). Enfin le temps de réaction (freinage) à un signal rouge aux trois vitesses.

On calculait également le rapport $R = \frac{P2 - P1}{t}$, qui montrait dans quelle mesure la vitesse choisie était sacrifiée à la précision, ou inversement.

Un autre test utilisé était un test de précision de stabilité manuelle (insertion et maintien d'un stylet dans des trous de diamètre décroissant).

Enfin un test visuel mesurant l'acuité visuelle de loin et de près, l'estimation des distances dans la vision de loin ainsi que les phories latérale et verticale dans les visions de près et de loin.

Le CDP (20 milligrammes) était administré, selon un plan d'expérience, contrebalancé avec un placebo, en double aveugle, à vingt-quatre pour sujets sains.

On notait :

- 1) le sujet avait tendance à sacrifier la précision à la vitesse,
- 2) un certain degré d'exophorie,
- 3) une diminution de l'activité visuelle dans la vision de loin.

HUGUES et Coll. (1965) comparent l'effet du chlórdiazépoxide, du diazépam et d'un placebo sur les performances à des tests psychologiques et psychomoteurs.

Ils utilisent ces produits seuls ou en association avec de l'alcool éthylique.

Les sujets (étudiants, 6 femmes et 12 hommes) étaient donc testés sous 6 conditions différentes, chaque condition comprenant l'absorption d'une des trois préparations pharmacologiques, y compris le placebo, d'une part, et d'autre part d'une boisson contenant ou non de l'alcool, sans que le goût permette à la plupart des sujets de détecter la différence.

Les médicaments étaient pris 3 jours de suite, la dernière dose une heure avant les tests. Les doses quotidiennes étaient de 15 milligrammes par jour pour le chlórdiazépoxide, et de 6 milligrammes pour le diazépam. L'alcool était donné à la dose de 45 millilitres pour 150 livres de poids (68 kilogrammes).

Les tests psychologiques étaient tous oraux; on utilisait la technique de "feedback auditif différé", c'est à dire que le sujet entendait sa voix dans les écouteurs 0,28 seconde après l'émission des sons, avec une intensité relativement élevée.

Neuf tests étaient utilisés : lecture en sens normal et inverse (1 et 2), compter à l'envers, compter en ajoutant toujours au nombre précédent un chiffre identique (3 et 4), calcul mental simple (additions et soustractions) (5 et 6) ou avec addition du nombre 7 aux résultats (7 et 8), enfin un test de dénomination des couleurs. (On distribuait aux sujets des papiers sur lesquels étaient imprimés en couleur les noms de couleurs différentes; il fallait alternativement lire un mot et identifier la couleur de la feuille suivante)(9).

Pour chacun de ces tests, on utilisait pour le calcul du score la performance effectuée en 2 minutes (par exemple nombre de problèmes résolus) divisée par le nombre d'erreurs.

Le test psycho-moteur utilisait l'appareillage suivant : l'intensité de la réponse motrice sur une roue à friction ajustable agissait sur un potentiometre lui-même relié a un oscilloscope. L'effort fourni contrôlait l'une des dimensions du déplacement d'un spot qu'il fallait amener en coïncidence avec un spot guide.

Avant les tests, les sujets étaient préalablement entraînés à l'utilisation de cet appareillage.

L'absorption de benzodiazépines, sans absorption d'alcool, ne modifiait significativement les résultats d'aucun des tests psychologiques.

L'alcool seul modifiait de façon significative les résultats de huit tests (sept à $p < .01$; un autre : dénomination des couleurs, à $p < .05$). Un seul test (soustraction plus sept) n'était pas touché de façon significative.

L'interaction diezépam - alcool était significative ($p < .05$) pour les tests 1 et 3 (débit verbal et compte inverse).

En ce qui concerne le test psycho-moteur, aucune des deux benzodiazépines n'avait d'effet à elle seule. En administration conjointe avec l'alcool, se manifestait dans de rares cas une action synergique nette du diazépam et l'interaction alcool-chlordiazépoxyde approchait du seuil de signification.

Notons que par ailleurs les deux produits avaient une action antagoniste sur les effets subjectifs de l'alcool (relevés par un questionnaire).

Enfin un autre questionnaire révéla que parmi les sujets qui pensaient avoir reçu un médicament, la plupart estimaient qu'il s'agissait d'une drogue à action dépressive.

Soulignons qu'aucun des deux produits n'avait d'action sur la concentration sanguine en alcool éthylique.

En résumé, aucune des deux benzodiazépines étudiées n'avait à elle seule d'effet sur les tests psychologiques ou psycho-moteur utilisés; en association avec l'alcool une interaction se manifestait pour de très rares tests.

Dans un travail ultérieur, BERNSTEIN, HUGUES et FORNEY (1967) font passer à 16 étudiants les mêmes séries de test que dans l'expérience précédente, mais sous médazépam (10 milligrammes).

Ils ne constatent d'effet significatif de ce produit, seul ou comme potentialisateur de l'alcool, ni sur les résultats des tests psychologiques ni sur les performances psychomotrices.

LAWTON et CAHN (1963) recherchent l'effet du diezépam sur les résultats de tests d'efficiency psychologiques chez des hommes en bonne santé.

Un composé de 5 milligrammes de Valium ® ou un placebo était administré 4 jours de suite. L'alcool (3 onces, soit environ 85 grammes, de vodka) était mélangé à du jus de fruit qui, pris seul, constituait le placebo. La dose d'alcool était administrée avant la passation des tests.

Les quatre conditions (placebo - alcool, placebo - liquide placebo, diazépam - alcool, diezépam - liquide placebo) se succédaient sans intervalle libre et selon un plan d'expérience en carré latin dressé de telle sorte qu'il n'y avait pas deux séries consécutives d'administration de diezépam.

Les tests étaient passés les jours 4, 8, 12 et 16 après le début de l'administration des comprimés.

Les tests passés étaient les suivants :

- test de barrage en temps limité (deux minutes),
- test "digit-symbol substitution",
- (test de "code" de l'échelle de WECHSLER — BELLEVUE),
- test d'addition,

enfin un test d'adresse (Pegboard test).

Les tests étaient toujours passés dans le même ordre ; la passation complète durait 21 minutes.

Un entraînement préliminaire était effectué le premier jour de passation.

Dans l'ensemble, le classement par rangs des moyennes des scores montre que sous diazépam les performances étaient moindres que sans, que de l'alcool soit pris ou non.

Il n'y avait pas d'effet significatif sur le test d'addition ni sur le nombre d'erreurs au test de barrage.

En ce qui concerne la vitesse de freinage et le "Pegboard test", les résultats étaient de façon légère mais significative plus mauvais avec diezépam.

Sur le test de code, une légère tendance en ce sens se manifestait.

Par ailleurs il n'y avait pas d'effet de potentialisation de l'alcool par le diazépam.

Au total seuls étaient altérés de façon significative l'habileté et la rapidité imposée des tests psycho-moteurs.

BESSER et STEINBERG (1967) étudiaient l'interaction du chlórdiazépoxyde et de la dexamphétamine chez 24 étudiants en médecine (6 femmes et 18 hommes).

Les tests comprenaient : le test "digit symbol substitution" (cf. supra), le test de copie de chiffres (il fallait copier en 90 secondes la plus grande partie possible d'une série de chiffres imprimés sur une carte).

Par ailleurs on appréciait par un questionnaire (fermé) l'état subjectif des sujets.

L'expérience comprenait l'administration à tous les sujets de capsules médicamenteuses et de placebo, à sept jours d'intervalle, selon un ordre choisi au hasard ("cross over design").

Les sujets avaient déjà répondu à la batterie de tests avant que les capsules soient distribuées et ils repassaient ensuite les tests toutes les demi-heure pendant 3 heures.

Les résultats portaient sur les effets obtenus par 20 milligrammes de CDP d'une part, 5 mg de dexamphétamine de l'autre ainsi que sur l'action conjointe des deux drogues. Les résultats étaient calculés par rapport aux effets du placebo.

En ce qui concerne le test "digit-symbol substitution", la dexamphétamine seule avait peu d'effet (dans l'ensemble améliorait un peu les résultats, sauf à la fin des 3 heures).

Par contre sous l'effet du chlórdiazépoxide les sujets obtenaient des résultats inférieurs : ils étaient plus lents à effectuer des substitutions, mais ne faisaient pas d'erreurs.

Sous l'effet du mélange, les sujets obtenaient des résultats nettement meilleurs qu'avec l'une ou l'autre drogue ou sous placebo.

Dans le test de "copie de chiffres" le mélange augmentait la grandeur des chiffres copiés (c'est-à-dire que l'écriture ainsi mesurée devenait plus ample). La dexamphétamine seule avait un effet de même sens, mais moindre; le CDP seul avait très peu d'effet.

Par contre, seulement le CDP donnait isolément accélérail la transcription. Le mélange n'influit pas sur la vitesse.

(Notons enfin qu'alors que le CDP et la dexamphétamine employés seuls n'affectaient pas les impressions subjectives différemment du placebo, le mélange produisait dans l'ensemble une augmentation de la fréquence des réactions favorables).

En résumé le CDP pris isolément diminuait la vitesses de substitution sans augmenter les erreurs; augmentait la vitesse d'écriture mais n'influençait pas sur la dimension des chiffres copiés.

L'administration conjointe de dexamphétamine et de CDP augmentait la vitesse de substitution et la taille des chiffres copiés sans influencer sur la vitesse d'écriture.

OGLE et DITMAN (1967) étudiaient les effets du chlórdiazépoxide par les résultats de tests psychologiques que passent des étudiants sous deux conditions motivationnelles différentes.

Les sujets étaient 64 étudiants en première année de psychologie, volontaires, sachant qu'on allait leur donner un "tranquillisant".

Chaque sujet était testé pendant 1 matinée, en deux séances avec et sans drogue, séparées par un intervalle d'une heure et demie. Les 64 sujets furent testés en 18 jours.

La moitié des sujets recevait des indications dites neutres; les sujets étaient informés que leurs résultats resteraient anonymes.

Les autres sujets étaient "informés" que les résultats de leurs tests leur seraient communiqués ainsi qu'à leurs professeurs.

On insistait sur une corrélation entre les résultats des tests d'efficiency et le succès ou l'échec dans les études et même dans la vie.

Les tests utilisés étaient les suivants : en premier lieu : le test de traçage (Trace-Making) consistant à tracer une ligne soit entre des numéros successifs disposés irrégulièrement sur une page, (partie A du test) soit alternativement entre des numéros et des lettres. Le score était exprimé en temps d'accomplissement. Les erreurs n'étaient pas comptées en tant que telles, mais le sujet devait revenir en arrière et perdre du temps.

En second lieu, un test de mémoire immédiate: séries de chiffres (Span-Test) du WAIS (répétition en ordre direct et en ordre inverse de série de chiffres de plus en plus longue).

A la fin de la première demi-séance chaque sujet prenait par voie orale soit un placebo, soit 10 milligrammes de CDP, soit 25 mg, soit 50 mg.

L'hypothèse des auteurs était que sans médicament les performances devraient être meilleures pour les étudiants ayant reçu des consignes neutres que pour ceux ayant reçu des consignes anxiogènes. Ils pensaient qu'à faible dose le CDP améliorerait les résultats dans ce dernier groupe, alors qu'à forte dose les résultats seraient moins bons en raison des effets sédatifs du produit.

L'analyse de variance montra que ces hypothèses n'étaient pas vérifiées; le seul F approchant de la significativité ($.05$, $P < .10$) concernait les effets de l'augmentation de dose lors du test de traçage; mais les différences étaient en sens inverse de l'hypothèse et ne furent pas retenues par les auteurs.

Dans une série d'articles, JANKE et ses élèves ont envisagé, de façon comparative, l'influence des BDA sur les performances aux tests psychologiques, d'une part, et sur certaines autres données, d'autre part.

D'une façon globale, ils relèvent que l'influence néfaste de 10 à 30 mg de CDP sur les performances est faible, quoiqu'il ne semble pas y avoir de doses absolument sans action, contrairement à ce qui se passe pour le méprobamate (JANKE et STOLL, 1965; JANKE, 1966, JANKE et DEBUS, 1968; DITT et PAUER, 1965).

Si une altération des performances survient, elle semble limitée à la perception (par exemple vitesse perceptuelle) et au facteur rapidité en général.

Une amélioration des performances motrices ou d'apprentissage telle que celles qui sont retrouvées avec du méprobamate est rarement constatée.

A propos des effets subjectifs que nous envisagerons à titre comparatif, les auteurs (notamment JANKE et STOLL, 1965; JANKE et DEBUS, 1968) ont distingué non seulement les modifications subjectives entraînées par les BDA sous les conditions "stress" ou "non-stress" mais aussi selon les conditions "effort mental faible" ou "effort mental important".

Les sujets étaient des étudiants de sexe masculin, ayant, aux questionnaires de personnalité, obtenu des scores de "névrose" plus élevés que la moyenne de leurs camarades.

La condition "stress" était produite par un bruit de 80 à 100 décibels. Les conditions d'effort mental important relevaient de la difficulté de la tâche et de la rareté des pauses; c'était l'inverse pour les conditions d'effort mental faible.

Ni CDP (10 mg) ni OZP (10 mg) n'entraînaient de modification des performances dans les conditions "effort mental important" que ce soit en condition stress ou non stress.

Parallèlement, l'impression subjective d'activité et la stabilité émotionnelle des sujets diminuaient dans la condition "non stress" et augmentaient dans la condition "stress".

En "effort mental faible" les résultats étaient inverses.

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION DES EFFETS DES BENZODIAZEPINES SUR LES RESULTATS DES TESTS D'EFFICIENCE.

L'examen de l'ensemble des résultats que nous venons de passer en revue permet une première constatation : à l'exception de l'expérience de BRIMER et Coll. (1964), sur laquelle nous reviendrons, les modifications significatives qui ont été décelées portaient essentiellement sur des tests ayant une forte saturation en facteur du domaine de la motricité d'une part, de la perception visuelle de l'autre. Par contre, les tests ayant une saturation très prédominante en facteur du domaine de la perception auditive ou du domaine des fonctions intellectuelles supérieures ne paraissaient pas influencés de façon défavorable. Rappelons que LATZ (1968) notait dans son travail bibliographique que d'une façon générale les tranquillisants mineurs et les neuroleptiques affectant (généralement de façon défavorable) les tests cognitifs simples mais non les complexes, et ajoutait qu'en fait les résultats varient selon les difficultés cognitives et les fonctions psychomotrices et perceptuelles impliquées.

I — TESTS PSYCHOMOTEURS ET PERCEPTIVOMOTEURS

Dans plusieurs épreuves le facteur de rapidité est influencé dans le sens diminution de vitesse dans l'accomplissement de la tâche, soit qu'il s'agisse de la mesure de la vitesse d'accomplissement de réactions, ou de gestes. Temps de réaction après un signal lumineux; temps de décision; vitesse de "tapping" (IDESTROM et CADENIUS, 1963); soit qu'il s'agisse de l'accomplissement d'une tâche en temps limité : (tests de barrage, LAWTON et CAHN, 1963) . La précision des tests de barrage était **augmentée** chez HOLMBERG et WILLIAM-OLSSON (1963). (Dans cette expérience, la vitesse était diminuée mais de façon non significative). Dans l'expérience de BESSER et STEINBERG (1967), au test de Code, la vitesse de substitution diminuait mais le nombre d'erreur n'était pas modifié.

Par contre nous relèverons que MILLER (1963) trouvait une augmentation de la vitesse et une diminution de la précision à une simulation de conduite automobile. De même. BESSER et STEINBERG (1967) constataient que la vitesse de copie de chiffres augmentait . . .

Sur un plan purement perceptif, remarquons qu'une détérioration des résultats a été relevé aussi bien par HOLMBERG que par IDESTROM au "Flicker fusion test" : autrement dit la fréquence critique de fusion a été sensiblement diminuée. Par ailleurs, les effets se sont surtout manifestés sur les tests explorant la dextérité et la

précision des gestes : les résultats du "Coordinator test" (HOLMBERG et WILLIAM-OLSSON), du "pegboard test" (LAWTON et CAHN) étaient détériorés.

Aux tests de copie de spirale, (REED et Coll. 1965) les auteurs soulignaient que les effets du DZP se manifestent beaucoup plus par une économie d'effort que par une diminution de la précision (régularité, placements).

II – FONCTIONS INTELLECTUELLES SUPERIEURES

Dans un seul article (BRIMER et Coll., 1964), on signale un effet défavorable des BDA sur un test ayant une très forte saturation en facteurs du domaine des fonctions intellectuelles supérieures : il s'agirait d'un test impliquant "certaines appréciations des relations conceptuelles". Cependant nous voudrions souligner que dans l'expérience de MILLER par exemple se produit une augmentation de la vitesse aux dépens de la sécurité, et qu'on peut voir là en effet qui ne saurait se limiter à une modification du comportement moteur ou psychomoteur. On peut rapprocher ces résultats de laboratoire des effets bien connus des BDA sur la conduite automobile (MURRAY, 1960, 1962).

Rappelons à propos de certains des résultats sur les tests d'efficiences psychomotrices que, selon BOURDIER (1963) "la survitesse correspond à un manque de contrôle fréquent chez les instables, alors que l'hypercontrôle se retrouve chez les anxieux".

III – INTERACTION PHARMACOLOGIQUE

Dans l'ensemble, la potentialisation des effets de l'alcool par les BDA reste absente ou discrète. L'association CDP - dexamphétamine semble donner des résultats favorables, tant sur l'efficiences qu'au point de vue des effets subjectifs.

IV – DISCUSSION GENERALE SUR LE MECANISME D'ACTION DES BDA SUR LES TESTS D'EFFICIENCES.

Absence d'altération des fonctions intellectuelles supérieures, diminution de la précision de tests psycho-moteurs, diminution de l'effort consenti par le sujet, diminution de la vitesse d'accomplissement d'une tâche quand la vitesse semble être un facteur accessoire dans l'accomplissement de cette tâche et par contre augmentation de la vitesse aux dépens de la précision (sécurité) dans d'autres cas . . . ne pourrait-on rassembler ces faits en disant que le sujet se "désimplique" par rapport à certaines conditions d'accomplissement de sa tâche, qu'elle soit imposée dans les consignes mais semble relativement accessoire ou qu'elle nécessite de la part du sujet de s'imposer certaines contraintes : (précision, effort physique lorsque celui-ci ne fait pas, de façon évidente, partie de la tâche)?

Dès lors, on peut se demander si cette "désimplication" ne peut pas favoriser les résultats de tests: par exemple lorsque les sujets sont tellement "impliqués" dans la tâche que leur anxiété est grande, ou encore chez les sujets habituellement anxieux ? Que l'expérience d'OGLE et DITMAN n'ait rien montré en ce sens n'est pas en soit probant : en effet, sans BDA, il n'apparaissait pas de différence significative entre les résultats après consigne "anxiogène" et "non anxiogène". (Les auteurs faisaient remarquer qu'en fait l'effet anxiogène des premières étaient peut-être illusoire, les sujets ayant probablement appris que les tests subis étaient sans importance pour leur curriculum universitaire). Cependant, notons que VALSESCHINI, 1968, ne trouvait pas de corrélation entre l'efficacité intellectuelle et le niveau d'anxiété.

Par contre, PASINI (1968) constate que des sujets motivés à bien répondre obtenaient un meilleur score aux tests d'efficacité et d'attention (alors que les résultats aux tests projectifs n'étaient pas modifiés). Ces faits pourraient donc expliquer que l'hypothèse d'OGLE et DITMAN n'ait pas été vérifiée. Mais JANKE et COLL. ne signalent pas non plus, même dans les conditions "Stress" d'effet des BDA sur les résultats des tests. Par contre, les effets subjectifs sont nets et le sont encore plus lorsque la motivation à la passation des tests est forte, et que les sujets ont une information "en Feed-Back" sur le résultat; il y aurait alors une "relaxation émotionnelle": autrement dit une prise de distance par rapport au résultat des tests.

Les auteurs proposent d'expliquer ces résultats en terme "d'activation": les BDA permettraient de réduire l'excitation, d'où un meilleur placement sur la courbe en "U inverse". L'on se rapproche du niveau optimal d'éveil. (Voir aussi: MIRSKY et KORNETSKY, en 1968; DUFFY, 1967; MALMO, 1959; HOKANSON et BURGESS, 1964),

Par contre chez des sujets habituellement peu anxieux, peuvent se voir des résultats paradoxaux, avec excitation ou encore impressions subjectives de moindre activité intellectuelle: la sensation de fatigue due à la perception de la diminution des performances vers la fin d'une épreuve, demandant un effort intellectuel important serait augmentée par l'effet sédatif du tranquillisant, sans que puisse se manifester un effet favorable du fait de la baisse d'une anxiété qui de toutes façons est absente ou modérée.

En définitive, on voit que même si l'effet du BDA sur les tests eux-mêmes n'est pas patent, on peut cependant considérer que cet effet se manifeste du point de vue subjectif, et se traduit là aussi par une "désimplication".

QUATRIEME PARTIE

EXPOSE DES DONNEES EXPERIMENTALES CONCERNANT L'EFFET DES BENZODIAZEPINES SUR LES COMPORTEMENTS CONDITIONNES INSTRUMENTAUX

Comme toutes les expériences portant sur des conditionnements instrumentaux, celles que nous nous proposons de rappeler ici ont été menées en utilisant :

- soit des renforcements positifs (par exemple nourriture pour un animal affamé)
- soit des renforcements négatifs : il s'agit alors de conduites d'échappement ou bien d'évitement.

D'autre part les techniques expérimentales employées ont été de deux types :

- d'une part celles faisant appel à l'utilisation d'une boîte de SKINNER (1938) parfois modifiée, ou éventuellement d'un autre appareillage où la réponse de l'animal est donnée par l'intermédiaire d'un manipulandum, en général un levier adéquat (conditionnement opérant);
- d'autre part, celles où la réponse de l'animal consistait en un déplacement de celui-ci soit à l'intérieur d'une boîte compartimentée, soit encore dans un appareil de LASHEY, soit enfin à l'intérieur d'un labyrinthe.

Ce deuxième type de technique expérimentale n'a, sauf exceptions, été utilisé qu'en faisant appel à des renforcements négatifs (du moins en ce qui concerne le renforcement principal), alors que les appareillages de type SKINNER ont été utilisés avec les deux sortes de renforcements.

Pour la clarté de l'exposé nous envisagerons en premier lieu les expériences de conditionnement opérant avec renforcement positif, puis celles avec renforcement négatif.

Il est à noter qu'une partie de ces dernières expériences a été menée avec des programmes d'évitement sans signal avertisseur (SIDMAN, 1953) et donc se rapprochant en cela comme nous le verrons, de la plupart des divers programmes utilisant des renforcements positifs.

Dans ces cas, aucun stimulus extéroceptif n'est présenté avant la réponse que l'animal peut ou non fournir.

Dans d'autres expériences, par contre, que nous exposerons à la suite des précédentes, un tel renforcement secondaire sensoriel est proposé.

Puis nous examinerons le cas des expériences où l'animal était placé dans une situation conflictuelle au point de vue motivationnel (une même réponse entraînant à la fois l'administration d'une récompense et d'une punition).

Nous envisagerons ensuite les techniques faisant appel à la méthode très particulière d'ESTES et SKINNER ("CER") où l'on cherche l'influence de la présentation d'un stimulus conditionnel habituellement associé à un stimulus inconditionnel de type négatif sur un programme utilisant un renforcement positif.

Nous rappellerons ensuite les expériences comportant un déplacement de l'animal, et sera étudié le problème de l'influence des benzodiazépines sur les "conduites fixées". "conduites fixées".

Ces conduites sont de types "pathologiques" en ce sens qu'elles sont désadaptées par rapport à la situation; on peut les considérer comme des névroses expérimentales.

Bien évidemment, le moment de l'administration du produit est très important. Sauf exceptions qui seront signalées, le produit pharmacologique a toujours été administré à des animaux dont l'apprentissage était considéré comme terminé selon les normes habituelles (stabilité du taux de réponse, ou de la proportion de succès selon les cas).

I – EXPERIENCES MENEES AVEC DES APPAREILLAGES DE TYPE CAGE DE SKINNER

On trouvera les divers protocoles que nous allons rencontrer décrits de façon détaillée notamment dans FERSTER et SKINNER (1957) et RICHELLE (1966, et 1968 - 69)

Il est à noter que certains protocoles comportent l'association en alternance de deux ou plusieurs programmes (programmes-multiples). Nous ne saurions, d'emblée, trop souligner que même si pour la clarté de l'exposé, nous sommes conduits à relater séparément et de façon analytique les effets des benzodiazépines sur les divers programmes associés dans un protocole commun, il ne saurait être question de prétendre que les interactions entre ces programmes associés ne soient éventuellement susceptibles de modifier profondément ces effets.

1 – Protocoles d'expérience à renforcements positifs

Pratiquement dans tous les cas le renforcement utilisé est de type alimentaire, et les animaux étaient soumis au jeûne mais non à la soif, (cependant ces renforcements alimentaires pouvaient bien entendu être proposés sous forme liquide : lait par exemple - aussi bien que solide).

Il est à remarquer d'ailleurs que le jeûne est moins "stressant" que la soif, ce qui limite l'interférence apportée au comportement par les conséquences psychologiques et physiologiques de la privation.

a) Programme à renforcement continu

BAINBRIDGE (1968) constate que dans ce type de programme (toutes les réponses sont renforcées) CDP, phénobarbitone et méprobamate favorisent les réponses et que les neuroleptiques ont l'effet contraire. Les deux premiers produits augmentent également la consommation alimentaire de rats isolés (mais non groupés). Mais le taux d'augmentation de pressions du levier est beaucoup plus grand que celui de consommation de nourriture (avec 8 mg/kg P.Q. : + 234% contre + 53 à 85%).

b) Programme à proportion constante ("fixed ratio" : F.R.)

Dans ce type de programme, le renforcement est octroyé après un nombre fixe de réponses données sur le manipulandum. Le temps écoulé entre chaque réponse ne joue donc en lui-même aucun rôle sur l'administration du renforcement.

Ce programme est en règle utilisé comme base de référence dans le cadre d'un programme multiple. (les autres programmes associés peuvent être à renforcement positif ou négatif).

Le fait qu'une fois le conditionnement établi, le rythme des réponses paraisse dépendre essentiellement, sinon exclusivement de la motivation de l'animal (faim) et de ses possibilités motrices, incite à considérer qu'une modification du rythme des réponses renseignera dans certaine mesure sur l'existence de l'activité motrice de l'animal, et ceci dans les conditions mêmes utilisées pour la portée principale de l'expérience. (De plus, dans ces protocoles associant plusieurs programmes signalés par des stimuli différents, le fait que le rythme des réponses, normalement différent, le reste lors de l'administration de benzodiazépines permettra de noter si les capacités discriminatives de l'animal restent intactes).

Ainsi, COOK et KELLEHER (1962) notent que le CDP ne modifie pas, à des doses allant de 2,5 à 20 mg/kg, chez le singe et l'écureuil, le rythme des réponses; alors que le méprobamate par exemple, à des doses de 50 ou 100 mg/kg, le diminue très nettement.

BIGNAMI et GATTI (1969), chez des pigeons, avec des doses de CDP allant de 5 à 40 mg/kg, et de DZP allant de 0,5 à 5 mg/kg observent une résistance relative du rythme en FR. Cependant, pour les doses les plus importantes, surtout pour le DZP, ils constatent un certain ralentissement des réponses.

COOK et CATANIA (1964), citent deux expériences utilisant l'une le FR. comme référence à un évitement de type SIDMAN, l'autre comme référence un programme à intervalle fixe (FI).

Dans la première de ces expériences, du CDP à la dose de 5 à 20 mg/kg augmentait le taux de réponses lors du programme FR

Dans la seconde (COOK, 1964) on ne constatait pratiquement aucune action pour des doses de 2,5 et 5 mg/kg, mais pour des doses de 10 à 40 mg/kg une diminution du taux de réponse avec une relation linéaire dose - effets.

Les auteurs à propos de la première de ces expériences insistaient sur l'interférence possible de la séquence de plusieurs protocoles dans le rythme des réponses de chacun d'eux.

Une expérience tout à fait particulière a été menée par HARRIS et Coll. (1968).

Plusieurs groupes de rats recevaient des pellets de nourriture pour 50 suctions d'un biberon contenant une drogue (notamment du CDP à 0,5 mg/ml) différente pour chacun des groupes. L'eau était par ailleurs fournie à volonté.

La courbe d'entraînement, pour le groupe recevant du CDP, était similaire à celle obtenue dans d'autres programmes FR

Dans un deuxième temps (phase d'extinction) tous les rats avaient le choix entre un biberon d'eau et le biberon contenant le produit pharmacologique. Les suctions n'étaient plus renforcées.

On constatait pour le groupe recevant du CDP une consommation de mixture égale à 40% du total de la consommation liquidienne.

Le déclin de la consommation de CDP était cependant net pendant les 21 jours de l'extinction (par contre un groupe recevant du MPB dilué à 6 mg/ml d'eau consommait 60% de mixture et il n'y avait pas d'extinction).

Des rats témoins obligés de boire une solution contenant du CDP mais qui absorbent leur nourriture grâce à un protocole FR 50 classique (pression sur un levier) montraient une extinction ne différant pas significativement d'une extinction sous drogue (au 5^e jour de l'extinction la pression du levier ne se produisait plus pendant 5 minutes).

Les auteurs concluaient que la consommation prolongée du CDP et du MPB n'était pas due à une inhibition pharmacologique du processus d'extinction mais au fait que ces produits peuvent devenir effectivement des renforcements secondaires (sans que soit précisé par quel mécanisme physiologique ou psychologique le phénomène se produirait).

c) Programme à intervalle variable ("Variable Interval" : VI)

Ce type de programme est lui aussi relativement simple. La réponse est renforcée à intervalles réguliers, distribués de façon aléatoire autour d'une moyenne. La possibilité d'obtenir une récompense ne varie pas en fonction du temps.

Un animal témoin adopte dans ces conditions un débit soutenu de réponses, de sorte que chaque renforcement est obtenu dès qu'il est disponible.

Aucune des expériences que nous allons rapporter ne comportait le programme VI à titre exclusif.

Dans tous les protocoles, un programme comportant des punitions était présent à titre alterné.

GELLER et Coll. (1962) utilisaient du CDP à 7,5, 10, 15 et 30 mg/kg (en intra-péritonéale) chez des rats maintenus à 60% de leur poids original

Le programme VI 2 était remplacé toutes les 15 minutes par des périodes de 3 minutes pendant lesquelles chaque réponse entraînait à la fois l'administration du renforcement et celle d'une punition, ("Continuous reinforcement schedule", **crf**) Ces périodes étaient signalées par un son.

Les résultats montraient une baisse légère du taux de réponses pour 15 mg/kg et pour 30 mg/kg une chute brutale, que les auteurs mettent en relation avec les effets moteurs du produit à cette dose.

GELLER (1964) a répété cette expérience avec un protocole identique mais en utilisant cette fois des doses de 2,5, 5, 10 et 15 mg/kg de CDP, en intra-péritonéale.

A 2,5 mg/kg le rythme des réponses était augmenté pour le chlórdiazépoxide et l'oxazépam, mais non le diazépam.

A 50 mg/kg, seul le diazépam produisait en effet dépressif net.

A 10 mg/kg les deux autres produits entraînaient un effet dépressif léger.

A 15 mg/kg, l'effet était très net pour le CDP, encore plus pour l'oxazépam. En même temps se manifestaient dépression et incoordination motrice.

MARGULES et STEIN (1968) utilisant le même protocole expérimental, constataient qu'au début des injections l'oxazépam à 20 mg/kg I.P. réduisait presque à zéro le rythme des réponses pendant les périodes VI - 2 min. chez des rats naïfs.

Par contre chez des rats ayant reçu antérieurement des injections d'oxazépam et d'autres benzodiazépines, injections dont la dernière avait eu lieu environ 16 jours avant le test, le rythme des réponses n'était pas significativement réduit et des effets moteurs étaient peu constatés.

Lorsque les injections étaient poursuivies les jours suivants, le rythme en VI revenait à la normale chez le 1^{er} groupe d'animaux et même la dépassait vers la fin des 10 jours d'administration.

Deux autres benzodiazépines ont été encore essayées par GELLER (1962) avec le même protocole.

L'une d'elles (Wy 3186) à 30 mg/kg réduisait considérablement les réponses pendant les intervalles VI.

L'autre (Wy 3185) à 60 mg/kg, augmentait au contraire le rythme.

(L'auteur se basait sur ces faits pour prédire des effets secondaires plus importants pour le Wy 3186).

COOK (1964) rapporte les résultats d'expériences pratiquées sur le singe-écureuil.

Le CDP à 30 mg/kg (I.M.) n'avait pas d'effet bien net sur la composante 2'-VI d'un protocole comportant l'alternance d'un programme VI alternant avec un programme où chaque réponse était à la fois punie et récompensée.

(On verra lors de l'exposé des expériences utilisant le programme DRL : renforcement des débits de réponse lents que à 10 mg/kg P.O. le chlórdiazépoxide augmente nettement le taux de réponses pour l'ensemble du programme 90'' VI — DRL 7,5'').

HANSON et Coll. (1967) étudient, chez le singe-écureuil, l'effet du CDP sur un protocole comportant l'alternance d'un programme VI-1 minute, d'un programme conflictuel, et d'un programme neutre.

Dans ces conditions le taux de réponses augmentait pour un large spectre de doses (12 mg/kg par exemple) pendant la composante VI (à titre comparatif indiquons qu'il en était de même pour le MPB et le pentobarbital, mais non pour l'amphétamine, la chlorpromazine et la scopolamine qui diminuaient le rythme).

GOLDBERG et CIOFALO (1968), chez les rats constataient qu'avec 1,5 à 4 mg/kg de CDR (I.P.) le rythme en VI-2 était augmenté de façon non significative; à 7,5 mg/kg il était diminué de façon non significative et à 15 mg/kg de façon significative. L'administration de 7,5 mg/kg de CDP et de la même dose de dyphénylhydantoïne-sodium rendait la diminution du rythme significative.

d) Programme à intervalle fixe (Fixed interval : FI)

Il s'agit là du programme le plus utilisé dans les protocoles à renforcement positif.

"La réponse n'est suivie du renforcement qu'après un délai déterminé, toujours le même, se soit écoulé depuis le renforcement précédent. Les réponses émises pendant ce délai sont superflues et sans conséquences. Aucun signal n'indique évidemment la fin du délai". (RICHELLE, 1967).

On peut découper chaque délai en intervalles de durée égale (par exemple 15 sec.); en calculant la proportion des réponses survenues dans l'ensemble des intervalles correspondant des délais successifs, par rapport au nombre total de réponses, on peut construire un histogramme des pourcentages de réponses dont la lecture sera encore plus claire que celle de la courbe cumulative. Les premières tranches seront voisines de zéro, et les réponses massées selon une courbe très rapidement croissante vers la fin de l'histogramme.

"Il s'agit . . . d'une régulation temporelle spontanée, le sujet obtiendrait le même nombre de renforcements s'il répondait de façon continue pendant l'intervalle" (RICHELLE, 1967).

RICHELLE et Coll. (1962) utilisent des rats entraînés au programme FI - 2 min. (FI 2).

Les doses de CDP injectées (en intra-péritonéale) étaient progressivement augmentées, de 6 à 40 mg/kg environ.

On observe en premier lieu une augmentation de l'activité conditionnée (taux global de réponse), avec une relation dose-effet claire quoique non linéaire. Le maximum d'activité est obtenu pour des doses variables selon les sujets, et représente 2,5 à 6 fois l'activité initiale.

En second lieu on observe que les réponses ne sont plus groupées dans la partie commune de chaque période de 2 minutes, mais que l'histogramme tend au contraire à s'aplatir.

En fait l'un des 3 animaux présentait pour la dose la plus basse (1,2 mg au total) une nette accentuation des caractéristiques initiales de l'histogramme, mais le phénomène s'inversait dès la dose de 2 mg.

Cependant ce n'était pas obligatoirement pour les doses maximales que le phénomène était le plus accentué.

Les auteurs parlaient à ce propos de capacité de réajustement ou même de tolérance.

Deux rats sur trois furent laissés 13 et 22 jours à la dose maximale. La modification du taux d'activité et sa répartition dans le temps se maintinrent : ce qui tendait à démontrer qu'il n'y avait en réalité pas d'installation de tolérance.

Il faut noter que l'action comportementale du CDP ne se prolongeait jamais 24 heures. En l'absence d'injection de produit avant la séance expérimentale, ou si l'on administrait une solution saline, le comportement revenait à la normale.

Dans une expérience ultérieure, RICHELLE et DJAHANGUIRI (1964) répètent d'abord l'expérience que nous venons de décrire, et confirment qu'à hautes doses (entre 30 à 40 mg/kg environ) il existe chez certains sujets une diminution d'activité "qui semble due non à l'effet "tranquillisant" mais à l'effet ataxique du produit".

On procédait ensuite à un traitement prolongé : injection de 30 mg/kg (toujours en intra-péritonéale) pendant 35 séances.

Comme précédemment, les animaux étaient testés 30 minutes plus tard, et le furent encore en fin d'expérience après trois séances-contrôles avec injection non de chlor-diazépoxyde, mais de sérum physiologique : chez cinq des 6 sujets, l'accroissement d'activité persistait, et même s'accroissait chez deux d'entre eux, entre les dix premières et les dix dernières séances. Un seul animal présentait une diminution d'activité, relativement à l'accroissement initial d'activité dû au médicament.

Les auteurs rapprochaient de cette atténuation chez un sujet de l'effet global du médicament l'amélioration de la discrimination temporelle survenue dans 4 cas sur 6.

L'interruption du traitement ramenait immédiatement l'activité à son niveau normal, la répartition des réponses restant légèrement altérée chez certains sujets.

RICHELLE (1962) administrait per os à des chats des doses de CDP allant de 0,25 mg/kg environ à 40 mg/kg environ, et ceci à des doses croissantes.

La prise du médicament était faite ½ heure avant les séances expérimentales (FI - 2'). On notait une augmentation d'activité allant du double au sextuple, suivant les sujets pour la dose la plus efficace, qui était elle-même très variable (40 mg/kg pour un chat, 6 mg/kg pour d'autres).

Quant à l'importance de l'altération du groupement final des réponses, elle semblait dépendre également plus d'une susceptibilité individuelle que de la plus ou moins grande accentuation du phénomène à l'état normal.

Par ailleurs on notait une persistance des effets du CDP pendant 3 à 15 séances après cessation de l'administration du produit.

D'autre part, les deux chats les moins brutalement affectés par le produit étaient les plus sensibles au remplacement du programme de renforcement habituel par une situation d'extinction.

Chez ces deux mêmes animaux, l'administration d'une dose faible après la série d'expériences sur les doses élevées restait sans effets marqués.

XHENSEVAL (1964), a) comparait selon le même protocole d DZP (1,5 à 5,5 mg/kg en parentérale) au MPB (40 à 100 mg/kg).

Il constatait avec le diazépam un dégroupement de la répartition des réponses alors qu'il n'existait que peu de perturbations avec le MPB.

Au cours d'une seconde expérience (1964, b), le même auteur constatait une accen-tuation de l'effet précédent lors de l'administration chronique, (20 jours) alors que le syndrome neurologique (hypotonie, ataxie) disparaissait dès le 4^e ou le 6^e jour.

XHENSEVAL et RICHELLE (1965), utilisant toujours le même protocole, sur le chat à dose d'environ 30 mg/kg P.O., constataient une très forte augmentation de l'activité conditionnée, de même qu'avec le méprobamate (15 à 50 mg/kg P.O. environ).

L'aplatissement de l'histogramme était dans l'ensemble plus net avec le CDP qu'avec le MPB.

Les deux produits entraînaient l'apparition d'un syndrome moteur, qui ne persistait le lendemain de l'administration de la drogue qu'avec le CDP.

Par contre, les effets moteurs ne se produisaient plus lorsqu'après développement de tolérance au méprobamate, on administrait aux animaux du chlordiazépoxide (mais réapparaissent pour une dose double); au contraire le comportement instrumental était altéré comme avant l'administration de méprobamate, tant dans son rythme global que dans sa répartition.

Dans une phase ultérieure de l'expérience, du méprobamate à haute dose (environ 60 mg/kg) était administré pendant 3 jours puis supprimé. Un arrêt complet du comportement opérant se manifestait alors, accompagné d'une excitation motrice et des signes généraux de stress. Une administration unique de chlordiazépoxide au même taux que le méprobamate faisait disparaître les signes généraux et moteurs et réapparaître le comportement opérant. Cet effet durait environ 3 jours.

COOK et KELLEHER (1962) travaillant sur le singe-écureuil avec un protocole FI - 10' - FR 30 (cf supra), chacun des deux composantes étant accompagnée d'un stimulus extéroceptif différent, constatent pour le programme FI - 10' une augmen-tation du rythme des réponses persistant d'autant plus longtemps (jusqu'à 48 heures) que la dose de CDZ administrée (2,5 à 20 mg/kg) était plus importante.

COOK (1964) dans un programme FI - 10' utilisé en alternance avec un programme FR - 30 (chacun accompagné d'un stimulus visuel différent), et de périodes d'arrêt des renforcements (sans stimulus associé) trouvent avec des doses de 2,5 à 40 mg/kg une augmentation du rythme des réponses maximale pour la dose de 10 mg/kg.

BIGNAMI et GATTI (1969) constatent avec le chlórdiazépoxide (5 à 40 mg/kg en I.M.) chez le pigeon, sur la composante FI-5' d'un programme FR-33, FI-5' une réduction du taux des réponses chez trois des six animaux utilisés, alors que les trois autres n'étaient pas affectés ou montraient des changements variables selon la dose. Dans l'ensemble l'effet du produit n'était pas significatif. Avec le diazépam (0,5 à 5 mg/kg), les résultats manquent encore plus de cohérence.

Les deux produits provoquaient une nette réduction du "temps de quart", c'est-à-dire du temps mis par le pigeon à émettre dans chaque intervalle le premier quart de ses réponses; autrement dit, si les résultats avaient été donnés sous forme d'histogramme des pourcentages de réponses, celui-ci se serait-il trouvé aplati.

e) Programme de renforcement des débits de réponse lents (Differential Reinforcement of Low response rate : DRL)

"Une réponse n'est renforcée que si un délai minimum déterminé s'est écoulé depuis la réponse précédente . . . La régulation temporelle est ici quelque sorte imposée. Il est rare qu'elle soit parfaite". (RICHELLE 1967)

RICHELLE et Coll. (1962), chez le rat, utilisent un programme DRL - 34", avec des doses CDP allant de 6 à 60 mg/kg (I.P.). Il constatent une augmentation d'activité ne dépassant pas 1,5 à 3,4 fois le chiffre des contrôles; le maximum d'activité est atteint pour des doses de produits habituellement plus élevés (2 à 6 fois) que pour le programme FI. (cf. supra) (RICHELLE, 1967).

Par ailleurs, plus les doses s'élèvent, plus les rythmes des réponses deviennent irréguliers, des salves alternant avec des pauses de longueur inhabituelle.

La pente des courbes cumulatives est irrégulière, avec des parties escarpées et d'autres plates. Il est à remarquer qu'une telle allure des réponses peut s'accompagner de l'obtention d'un plus grand nombre de renforcement qu'une courbe plus régulière (correspondant à des doses plus faibles ou même que les courbes contrôle). En effet chaque réponse suivant une longue pause sera nécessairement renforcée.

On peut éviter un tel effet en utilisant un programme au cours duquel le renforcement n'est obtenu que si la réponse survient après non seulement un délai minimum, mais encore avant l'expiration d'un délai maximum (Programme DRL Limited Hold). Chez deux rats recevant ensuite environ 50 mg de CDP pendant 15 jours, les modifications que nous venons d'indiquer persistent.

Les effets de l'arrêt du produit ou de l'injection de sérum physiologique était les mêmes qu'avec le programme FI (cf supra).

XHENSEVAL (1964) a) comparant le méprobamate et le CDP aux doses de 40 et 100 mg/kg et 1,5 à 5 mg/kg trouvait un accroissement du nombre des réponses, avec une action comportementale plus marquée pour le DZP pour des doses entraînant

une même hypotonie. En administration chronique de 20 jours, les effets comportementaux du DZP ne disparaissaient pas (contrairement au MPB). COOK, 1964 travaillant sur le singe écureuil avec le programme associé VI 90'' - DRL 7,5'', étudiait l'effet du CDP à la dose de 10 mg/kg PO. Comme le MPB à 5 mg/kg, le taux de réponse global du programme était augmenté. La chlorpromazine (0,5 à 4 mg/kg) ne produisait pas un tel effet, et même pour certaine dose produisait un effet contraire.

f) Extinction d'un comportement conditionné à renforcement positif, en boîte de SKINNER.

MARGULES et STEIN, (1967) ayant conditionné des rats affamés suivant un programme de renforcement positif, non précisé, proposent une situation d'extinction, durant des intervalles de durée variable (110'' en moyenne) signalés par l'obscurité et séparé par des périodes de renforcement avec éclaircissement de 10'' en moyenne.

Le taux de réponse en obscurité diminue rapidement au fur et à mesure des séances. 10 mg/kg dose MP, administré alors que ce taux diminuait encore, le fit fortement augmenter. La CPZ à 1mg/kg avait l'effet contraire.

HEISE et COLL (1970) étudient chez des rats assoiffés, entraînés à un programme de renforcements dont la disponibilité (100%) était signalé par un Stimulus lumineux, l'effet du CDP (IP), sur l'extinction du comportement. Ils constatent que les doses de 7,5 mg/kg et 15 mg/kg augmentent très nettement les réponses pendant la période d'extinction, la dose la plus faible ayant de loin l'effet le plus net. (aucun autre produit essayé n'avait un tel effet sur l'extinction d'un programme antérieurement renforcé à 100%).

KUNZE (1966) constate que la rétention d'un apprentissage discriminatif (décision binaire) chez des pigeons en boîte de SKINNER est affecté par 50 mg/kg de CDP mais non par 20 mg/kg alors que cette dernière dose diminue les possibilités d'inversion de l'apprentissage. Le pentobarbital à 10 mg/kg a ces 2 actions, mais de plus le CDP diminue le transfert négatif et permet de meilleurs résultats lors du retour au premier programme. Les 2 effets sont réversibles; les auteurs les expliquent par une action de CDP sur la mémoire à court terme et la rapprochent des résultats de lésions hippocampiques bilatérales.

BECCARI et MOLINENGO (1965) chez des rats, ne trouvent aucune action du DZP (1 mg/kg) sur le phénomène "d'extinction transportée" (apprentissage sur 2 leviers : programmes concurrents VR - FI; extinction du programme FR jusqu'à disparition des réponses puis inversion du levier renforcé).

g) Technique du choix correspondant retardée (DELAYED MATCHING).

Très proche des procédures Skinnériennes cette technique, que l'on trouvera décrite dans SCHECKEL (1965) pourra être rattachée au conditionnement opérant. Notons cependant que le rôle de la mémoire à court terme est ici essentiel.

L'animal d'expérience (singe rhésus), affamé, était placé dans une cage. Trois leviers étaient à sa disposition, chacun surmonté d'un disque translucide pouvant s'éclairer en rouge, vert, ou blanc.

Toutes les 2 minutes, un essai commençait avec l'éclairement rouge ou vert du disque central, et ceci au hasard. Ce stimulus persistait au maximum 10". Si le sujet répondait pendant ce laps de temps en pressant le levier central, l'essai était continué, sinon il était interrompu.

Si le levier central était pressé, le disque central s'éteignait et un délai variable commençait pendant lequel les trois disques étaient éteints. Ensuite les 2 disques latéraux s'illuminaient, l'un en rouge, l'autre en vert (ceci au hasard). Une réponse au levier sous le disque s'étant illuminé en la même couleur que le disque central terminait l'essai. Celui-ci était alors récompensé par un pellet à la banane. Une réponse incorrecte terminait l'essai sans administration de récompense.

Entre les essais, les disques étaient éclairés en blanc. Chaque réponse correcte lors de deux essais consécutifs augmentait d'un degré le délai suivant. 9 degrés de délais étaient prévus allant de 1 à 105". Toute erreur ou toute absence de réponse diminuait d'un degré le délai suivant.

Chaque séance durait 3 heures et comportait 90 essais. Les sujets subissaient 2 séances hebdomadaires.

Dans ces conditions, chaque sujet déterminait lui-même son propre degré limite.

SCHECKEL (1962) administrait aux sujets de la chlorpromazine (CPZ) à des doses allant de 0,31 à 1 mg/kg et du CDP à des doses allant de 0,156 à 40 mg/kg PO.

A forte dose les 2 produits diminuaient chez tous les sujets le délai limite de façon significative. Des doses faibles de CPZ augmentaient légèrement la limite chez un seul sujet, et des doses modérées de CDP augmentaient le délai limite pour tous les sujets, de façon significative. ZBINDEN & RANDALL (1967) indiquent le détail des résultats de SCHECKEL (1963). Le délai limite était de 45, 7" pour les périodes-contrôles, passait à 67,6" pour 0,156 mg/kg de CDP à 72" pour 0,312 mg/kg, à 59,7 pour 1,25 mg/kg; la diminution du délai limite, apparaissait au-delà de 10 mg/kg. D'autres BDA (par ex. DZP)— avaient des effets analogues (mais les doses différaient bien entendu). L'observation des animaux ne laissait aucun doute sur l'existence d'un stress émotionnel provoqué par la situation de "Delayed-Matching",

Rattachons à ces expériences avec renforcement positif les travaux d'OLDS (1966) qui constatait que 5 mg/kg (IP) de CDP ou de DZP provoquait une augmentation marquée du taux de pression de rats entraînés à presser un levier suscitant une stimulation électrique hypothalamique postérieure.

Etant donné que la stimulation de cet aire n'entraîne pas de tracé de crise à l'électro-encéphalogramme, les propriétés anti-convulsivantes des BDA n'étaient probablement pas impliquées. OLDS suggérait que CDP et DZP pouvaient avoir des effets facilitateurs sur le "système de récompense hypothalamique".

2) Programme sans renforcement.

Dans l'expérience de HANSON et COLL (1967) (cf. supra) dans le cadre du programme multiple, après le programme VI - 1 minute (sans stimulus extéroceptif associé) et le programme conc. FR 10 VR 15 choc signalé par l'illumination d'une lampe rouge qui lui succédait, était programmée une condition dite Sd dans laquelle aucun récompense ni punition n'était reçue, mais un cliquetis était audible.

Tous les produits utilisés dans cette expérience, notamment le CDP entre 4 et 36 mg/kg (avec une relation dose-effet presque linéaire) mais aussi MPB, pentobarbital, scopolamine et amphétamine, et à la seule exception de la chlorpromazine, augmentaient le rythme des réponses pendant Sd.

3) Protocoles d'expériences à renforcement négatif

Dans ces protocoles la réponse ne permet pas au sujet d'obtenir un renforcement positif, par exemple alimentaire, mais lui permet d'éviter de recevoir un stimulus désagréable ou douloureux ("évitement"), ou d'y échapper si ce stimulus est déjà appliqué ("échappement").

a) Méthode d'évitement continu de SIDMAN et méthodes voisines

La méthode de SIDMAN (1963) est de loin la plus employée de celles utilisant en Boîte de SKINNER des renforcements négatifs. Elle se caractérise par l'absence de signal avertisseur extéroceptif précédant l'application du renforcement négatif.

L'animal placé dans la Boîte de SKINNER reçoit le stimulus douloureux (choc à partir du plancher électrifié) à intervalles réguliers (délai S - S).

En cas de réponse, le choc est repoussé d'un délai également fixe (délai R - S). Un débit soutenu, à rythme adéquat, permet à l'animal d'éviter tous les chocs.

Dans bien des cas, ce sont des variantes de ce programme de base qui ont été utilisées. Nous signalerons, quand il y aura lieu, ces modifications.

XHENSEVAL (1964, a) constatait avec 1,5 à 5 mg/kg de diazépam en parentérale une diminution du nombre de réponses et une augmentation du nombre de chocs.

Le méprobamate avait un effet semblable, mais plus faible à degré d'ataxie égal.

En administration chronique (XHENSEVAL, 1964, b) après 3 ou 4 séances le comportement d'évitement se rétablissait, alors que ce n'était pas le cas pour le méprobamate.

RANDALL et Coll. (1960, 1965) utilisent la méthode de SIDMAN chez le singe (délai S-S = 20'' ; délai R-S = 40'') et trouvent avec le CDP une augmentation significative à .05 du nombre de chocs (en rapport avec une irrégularité du rythme des réponses) pour des doses de 5 à 40 mg/kg P.O., et une décroissance à 75% du taux d'évitement seulement pour des doses supérieures à 80 mg/kg P.O.

Cet effet : augmentation du nombre des chocs avec diminution du rythme global était commun à plusieurs BDA; en particulier DZP comme CDP avaient un large spectre d'activité; par contre OZP était moins actif.

Par ailleurs seul CDP ne provoquait pas d'augmentation du taux de réponses pour des doses intermédiaires entre MED d'augmentation du nombre de chocs et celles provoquant des échecs à l'échappement (effet paradoxal qui fut également observé chez des rats).

Chez le rat, RANDALL et Coll. (1960, 1961, 1968) utilisaient une variante de la technique de SIDMAN : un second levier permet l'échappement (interruption du choc si celui-ci survient). Ils trouvaient (1960) avec 6 mg/kg P.O. de CDP une augmentation significative du nombre des chocs et avec 49 mg/kg P.O. une chute du taux d'évitement à 75% du contrôle.

(Le MPB avait le premier effet à des doses de 27 à 150 mg/kg P.O. et le second à des doses de 28 à 115 mg/kg P.O.).

BERNSTEIN et CANCRO (1961) utilisent la technique de SIDMAN chez le rat, et s'attachent à étudier l'interaction entre les variations des deux variables temporelles indépendantes : délais S-S et R-S et les résultats de l'administration d'agents pharmacologiques. (Outre le CDP, ils utilisent chlorpromazine et α -pipradol)

Ils constituent trois groupes de rats :

Groupe I : S - S = 5'' R - S = 10''

Groupe II : S - S = 10'' R - S = 20''

Groupe III : S - S = 20'' R - S = 40''

Ils constatent que le CDP produit dans les trois groupes des effets grossièrement similaires : diminution d'importance à peu près comparable du pourcentage de chocs évités (par rapport au nombre de chocs possibles) alors que le rythme des réponses marque des modifications variées : dans les deux premiers groupes les modifications n'apparaissent pas systématiques et semblent sans rapport avec la dose, alors que dans le groupe III il semble exister une relation dose-effet (quoique non linéaire) dans la diminution du rythme de réponses.

Mais surtout c'est seulement dans ce groupe qu'on note une divergence systématique entre les deux indices : le rythme des réponses étant nettement diminué, alors que le pourcentage des chocs évités ne l'était que peu.

(Ainsi c'était le groupe ayant au départ le rythme de réponses le plus faible qui sous CDP diminuait encore le plus son rythme; et ce sans que se produise une augmentation nette du nombre de chocs reçus).

Les auteurs pensent que cette divergence peut s'expliquer par le fait que, quoique le rythme global soit diminué, les capacités de réponse restent suffisantes pour réduire la survenue du stimulus aversif.

HEISE et BOFF (1962) insistent sur l'intérêt du protocole d'évitement continu par rapport aux protocoles à renforcement alimentaire tel que FI et DRL (cf. supra).

Ils mettent l'accent sur la plus grande stabilité, la sensibilité de cette méthode, et l'absence de problèmes causés par des variations de l'appétit.

Ils utilisent le programme d'évitement - échappement (à 2 leviers), avec $RS = 40''$, $SS = 20''$.

En l'absence de drogue, le rythme obtenu était uniforme, d'environ 3,5 réponses par minute. Le nombre des chocs subis était 4 à 5 par heure, et lorsque survenait un choc le rat ne manquait jamais de presser le levier d'échappement; à ce moment survenaient parfois des réponses en salves, mais toujours sur le levier d'échappement.

Les auteurs établissaient pour les produits étudiés (notamment le CDP, le DZP et le NZP) la courbe dose-effets, et déterminaient les doses efficaces individuelles.

- 1) v : diminuant le taux d'évitement à 88° du contrôle (ailleurs l'augmentant à 112%)
- 2) v : augmentant le taux de chocs de 4 par heure au dessus des contrôles,
- 3) v : provoquant 4 échecs par heure à l'échappement.

Ils calculaient la médiane de ces doses minimales efficaces (Dose Efficace Minimale, DEM).

Ils déterminaient ainsi la DEM de diminution d'évitement, celle d'augmentation du nombre de chocs et celle d'échecs à l'échappement. Les deux premières étaient considérées comme des mesures de la dose minimale efficace du produit, la troisième une mesure de la "dose incapacitante" - ayant un effet sédatif ou ataxique tel que l'animal ne pouvait plus presser le levier pour échapper au choc.

La DEM d'augmentation du nombre des chocs était habituellement moindre que celle de non-évitement : "Cette plus grande sensibilité du taux des chocs aux drogues était une conséquence de la faiblesse de ce taux chez les contrôles. Des changements faibles ou temporaires dans le taux des chocs étaient habituellement suffisants pour augmenter le taux global des chocs de façon significative, alors que des diminutions faibles ou temporaires du taux d'évitement étaient souvent compensées par des intervalles de réponses à un rythme plus rapide".

Les auteurs ont voulu donner un index de l'action et de la puissance des produits expérimentés en calculant un Rapport des Doses. Il s'agit là de la médiane des valeurs obtenues en calculant pour chaque sujet le rapport de la dose minimale provoquant des échecs à l'échappement à la dose provoquant une augmentation du nombre de chocs.

Le Rapport des Doses était une estimée de l'amplitude de la gamme des doses qui affectaient le comportement sans gêner la capacité à presser un levier.

DEM POUR L'EVITEMENT CONTINU (voir texte)

RAT (2 leviers)							SINGE (1 levier)					
Produit	Voie d'Administration	DEM d'Augmentation du Nombre de Chocs	DEM de Diminution du Taux d'Evitement	DEM d'Echecs à l'Echappement	Rapport des Doses	Effet d'Augmentation du Taux d'Evitement chez 50% des animaux	Voie d'Administration	DEM d'Augmentation du Nombre de Chocs	DEM de Diminution du Taux d'Evitement	DEM d'Echecs à l'Echappement	Rapport des Doses	Effet d'Augmentation du Taux d'Evitement chez 50% des Animaux
CDP	P.O.	5,2	—	60	—		P.O.	1,0	21	29	29	> 50
CDP	I.P.	4,2	13,7	18	3,8		P.O.					
DZP	P.O.	20	—	120	> 5,2	2 à 10	P.O.	1,0	25	33	33	3 - 15
DZP	I.P.	10	13	67	5,5							
OZP	I.P.	8,2	29	69	—		P.O.	> 40	40	> 40	—	10 - 20
MZP	I.P.	4,2	7,5	5,1	—							
NZP	I.P.	0,81	11	14	19	2 à 4						
MPB	P.O.	250	—	300	1,2		P.O.	> 200	—	> 200	—	
MPB	I.P.	103	112	105	1,0							
PNB	S.C.	30	33	61	2,1		P.O.	80	—	80	1,2	
PTB	S.C.	12	7,6	18	1,1		P.O.	10	—	20	1,5	
CPZ	P.O.	5,4	4,2	8,2	1,5	0,13	P.O.	2,0	—	2,5	1,3	
CPZ	S.C.	0,21	0,36	0,62	3,4							

Doses en mg/kg.

Abréviations : MPB : Méprobamate
PNB : Phénobarbital
CPZ : Chlorpromazine
PTB : Pentobarbital

CDP : Chlordiazépoxide
DZP : Diazépam
OZP : Oxazépam
MZP : Médazépam
NZP : Nitrazépam

Tableau établi d'après HEISE et BOFF (1962), ZBINDEN et RANDALL (1967), RANDALL et Coll. (1961, 1965, 1968).
Les résultats de quelques thymoleptiques en dehors des benzodiazépines sont indiqués à titre comparatif.
Les tirets signalent les résultats non indiqués dans les sources signalées.

Doses en mg/kg.

Abréviations : MPB : Méprobamate
PNB : Phénobarbital
CPZ : Chlorpromazine
PTB : Pentobarbital

CDP : Chlordiazépoxide

DZP : Diazépam
OZP : Oxazépam
MZP : Médazépam
NZP : Nitrazépam

Tableau établi d'après HEISE et BOFF (1962), ZBINDEN et RANDALL (1967), RANDALL et Coll. (1961, 1965, 1968).
Les résultats de quelques thymoptiques en dehors des benzodiazépines sont indiqués à titre comparatif.
Les tirets signalent les résultats non indiqués dans les sources signalées.

En se servant de cet index, les auteurs ont classé les produits essayés en trois groupes. Ceux à fort Rapport des Doses ($> 3,5$) : c'était le cas des 3 benzodiazépines étudiées, le nitrazépam ayant un R.D. de 19, le diazépam de 5,5 et le chlórdiazépoxide de 3,8.

Les hypnotiques et les relaxants musculaires avaient un R.D. bas (< 2) alors que la plupart des "tranquillisants" et des produits à action hypno-sédative formaient un groupe intermédiaire. Le chiffre pour le médazépam n'était pas indiqué, mais la proximité des DEM - Augmentation des chocs et DEM - Echecs à l'Echappement laisse supposer pour cette benzodiazépine la particularité d'un R.D. très bas.

Bien entendu, dans cette classification n'étaient pas compris les produits à action excitante, définis comme augmentant le taux d'évitement (par exemple la d-amphétamine).

Mais le nitrazépam et le chlórdiazépoxide (de même que la chlorpromazine et le pentobarbital) avait à certaines doses (inférieures à la DEM de Diminution de l'Evitement) une action stimulante sur le comportement d'évitement.

A ce propos, COOK et KELLEHER (1963) font remarquer que la coexistence, pour une même dose, d'une augmentation du nombre des chocs et de l'évitement s'explique par une irrégularité de celui-ci.

Ils rappellent que GRAY et Coll. (1961) avaient rapporté des faits analogues (5 mg/kg de CDP; S - S = 10'', R - S = 20'').

Une quatrième benzodiazépine étudiée, la 7-chloro -2 oxo-5 phenyl 1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazépine 4-oxide, s'était révélée inactive, même à 200 mg/kg I.P.

Les auteurs ont par ailleurs étudié l'interaction sur le comportement de type SIDMAN de l'amphétamine (0,75 mg/kg I.P.) et du chlórdiazépoxide (15 mg/kg I.P.). Le taux de l'évitement obtenu était approximativement le même que celui des contrôles, et intermédiaire aux taux obtenus avec les deux produits administrés séparément.

Mais les réponses étaient bien moins régulières et le taux des chocs beaucoup plus élevé.

Les auteurs se sont préoccupés de la durée d'action du produit. A 15 mg/kg I.P., elle était de 6 heures pour l'augmentation du taux de chocs, d'environ 5 heures pour la diminution du taux d'évitement. Mais de la sixième à la 18ème heure ce taux était significativement plus élevé que lors des contrôles.

Après administration de 30 mg/kg I.P., la durée et l'amplitude des effets dépressifs étaient nettement plus grandes. Le taux des chocs restait élevé pendant plus de 10 heures.

GATTI et BOVET (1963) utilisent un programme de SIDMAN modifié, à délai SS = RS = 30 sec.; un stimulus lumineux apparaît à la 18ème seconde du délai RS et reste allumé en permanence pendant les délais SS.

Le CDP à des doses de 10 à 20 mg/kg (S.C.) produisait généralement une diminution du temps de réaction et une augmentation du nombre de réponses. Cependant dans certains cas on observait des résultats paradoxaux : les réponses opérantes n'étant pas bien réparties, leur augmentation coïncidait avec une augmentation du temps de réaction et du nombre de punitions.

Le nombre de présentation du stimulus conditionné, paramètre dépendant dans ce protocole de l'activité de l'animal diminuait avec le CDP (comme avec les phénothiazines).

COOK et KELLEHER (1962) utilisant un programme concurrent (à 2 leviers) FR 100 - SIDMAN S-S 30'' R-S 30'', constatent que le CDP n'affecte les résultats de cette procédure qu'à des doses produisant l'ataxie, et surtout augmente le nombre de chocs sans affecter la composante FR. (C'est l'inverse pour les phénothiazines, le phénobarbital, le méprobamate et la morphine qui éliminent le rythme de réponses rapides à des doses n'affectant pas le rythme lent - ce qui indique une plus grande sensibilité de la composante à renforcement positif que de celle à renforcement négatif).

BOFF et HEISE (1963) utilisant chez le rat la procédure SIDMAN modifiée par l'adjonction d'un second levier d'échappement, notent avec le CDP une atténuation de l'effet d'inversion produit par l'iproniazide sur l'effet déprimeur de la tétrabénazine sur l'évitement.

Autrement dit, le chlórdiazépoxyde supprime dans ces conditions la stimulation de l'évitement, et ce à dose (0,45 mg/kg I.P.) très inférieure à celle (13 mg/kg I.P.) déprimant l'évitement si elle est administrée seule.

A l'inverse le CDP empêche la dépression de l'évitement produit par la 3-4 dihydroxyphénylalanine, mais non celle produit par le 5-hydroxytryptophane. Nous verrons, à la fin de cet exposé, que lors d'un essai sur un conditionnement type SIDMAN chez l'homme, le CDP s'est montré inopérant.

b) Technique d'évitement classique ("discrete avoidance procedure")

Dans ce programme, décrit par VERHAVE et Coll. (1958), à chaque essai un stimulus auditif durant 5 secondes est immédiatement suivi par un choc durant 7 secondes $\frac{1}{2}$. Les essais sont présentés à 2 minutes d'intervalle. La réponse (pression du levier) évite ou interrompt immédiatement le choc.

Dans les travaux de RANDALL et Coll. (1960, 1961) on administre le produit pharmacologique à la fin de la première heure d'une séance de 6 heures. On détermine pour chaque rat sur la courbe dose-effets la dose entraînant dans 25% des essais l'absence d'évitement (alors que le critère d'entraînement est l'obtention d'une réponse dans 90% des essais).

On détermine également pour chaque rat le rapport des doses produisant 10% d'échecs à l'échappement - 10% d'échecs à l'évitement.

Les médianes de ces deux valeurs sont considérées pour les différentes drogues. Dans l'ensemble la médiane du rapport des doses est haute pour les tranquillisants et basse pour les hypnotiques (pentobarbital).

Les doses 25% d'échecs d'évitement, 10% d'échecs d'échappement et le rapport des doses sont respectivement (voie intra-péritonéale) de 30 et 40 mg/kg et 2,2 pour le diazépam, 33 et 36 mg/kg et 1,5 pour le chlórdiazépoxide (à titre de comparaison, les chiffres pour le méprobamate et la chlorpromazine en I.P. étaient respectivement 135 et 150 mg/kg et le R.D. $> 1,5$ pour le premier et 3 et 4 mg/kg et R.D. = 2 pour la seconde; pour le pentobarbital en S.C., 20 et 17 mg/kg avec un rapport de 1,1).

c) Evitement classique avec délai ("Modified Trace" Classical Avoidance)

Ce protocole (décrit par HEISE et Mc CONNEL (1961) ne diffère du précédent que par un délai de 5 secondes intercalé entre la fin du stimulus auditif et le choc accompagné d'un nouveau bruit et durant 5 secondes.

Les réponses survenant pendant ce délai (réponses "d'intervalle" : "gap") évitent le choc tout comme celles émises pendant le son. L'entraînement est considéré comme terminé lorsque le rat presse le levier dans 90% des essais pendant le Bruit (Réponse au Bruit), au cours de deux séances successives. On détermine les doses qui 25% d'échecs de Réponses du Bruit (Noise Response Failures) (25% NRF); celles produisant 25 et 10% d'échecs à l'évitement (Avoidance Failure) (25% AF; 10% AF) et 10% d'échecs de réponse : pas d'échappement. (Response Failure : 10% AF); ainsi que les rapports de doses : 25% AF/25% NRF; 10% RP/10% NRF.

On prend les médianes de toutes ces valeurs déterminées ou calculées pour chacun des sujets. Le CDP, dont la dose 25% NRF est 15 mg/kg, (I.P.) et la dose 25% AF est 38 mg/kg, a un RD 25% AF/25% NRF de 2,7, c'est-à-dire le plus élevé de tous les produits essayés (par exemple méprobamate (R.D. = 1,8), phenobarbital (R.D. = 1,5), chlorpromazine (R.D. = 1,1).

Quant au R.D. 10% RF/10% AF, il est de 2,5 pour le CDP (1,9 pour le MPB, 1,7 pour le pentobarbital, mais 5 pour la chlorpromazine et 4 pour la tétrabénazine.

On voit donc que le CDP a une action particulièrement marquée sur le déconditionnement de la réponse au bruit.

Les auteurs opposent donc d'une part les R.D. 25% AF/25% NRF type CDP (haut) et type chlorpromazine (bas). Ils opposent aussi les R.D. 10% RF - 10% NRF, élevés pour la chlorpromazine et le chlórdiazépoxide, mais non pour les hypnotiques.

Ils présentent pour chaque produit étudié les courbes dose-effet NRF, AF et RF, ainsi que les courbes dose-effet des pourcentages de réponses d'intervalle et d'échappement par rapport au nombre d'opportunités où les rats avaient la possibilité de faire ces 2 types de réponse.

L'examen de ces courbes montre clairement que le pourcentage en ce qui concerne les réponses d'intervalle était beaucoup plus abaissé par la chlorpromazine et le pentobarbital que par le chlordiazépoxide, le méprobamate et le phénobarbital (en ce qui concerne les réponses d'échappement, le pourcentage par rapport aux réponses possibles était surtout abaissé par le pentobarbital).

Les auteurs s'appuient sur ces faits pour penser que l'effet du CDP est plutôt d'augmenter la latence de la réponse que de déconditionner au bruit : parmi les réponses effectivement émises pendant le bruit, la proportion des réponses émises pendant la fin du bruit était augmentée par le CDP. Sur une courbe des latences il n'y avait pas de pic secondaire de fréquences pendant l'intervalle.

Enfin une expérience préliminaire menée avec du CDP montrait que la présentation du bruit pendant l'intervalle ne modifiait pas sensiblement la proportion de réponses émises pendant cet intervalle.

RANDALL et Coll. (1961) trouvaient comme médianes des doses 25% NRF, et 25% AF de ces drogues 8 et 16 mg/kg pour le diazépam, avec une médiane du rapport de la seconde à la première de ces doses égale à 2.

Pour l'oxazépam (RANDALL et Coll. 1965, b) la dose 25% NRF était de 15 mg/kg, pour le médazépam (RANDALL et Coll., 1968) la dose 25% NRF était de 7 mg/kg, le RD 1,5; le lactam (RO 5 - 2092) était inactif.

A titre de comparaison, ils étaient pour le MPB (I.P.) de 55 et 100 mg/kg, et 1,8; pour la chlorpromazine (I.P.) de 2 et 2,2 mg/kg et 1,1; pour le pentobarbital (S.C) 14 et 14 mg/kg et 1,1.

On remarquera que dans l'ensemble ces doses sont inférieures à la dose produisant 25% d'échecs à l'évitement dans la situation d'évitement classique-typique.

De plus, comme chez HEISE et Mc CONNEL (1961) le rapport des doses est plus élevé pour les "tranquillisants" (surtout les benzodiazépines) que pour les autres thymoleptiques.

GOLDBERG et JOHNSON (1964) trouvaient avec le CDP une similarité d'action sur l'"évitement discret" avec le carbamyl, agent anticholinérasique, sans qu'il y ait augmentation de l'activité anticholinérasique du cerveau.

d) Programme d'échappement à intervalle fixe

COOK et CATANIA (1964) ont utilisé cette technique (FI - 10' Esc.) sur le singe-écureuil : un choc continu était administré à l'animal par l'intermédiaire du plancher de la chambre d'expérience. Pendant 10 minutes, les pressions sur le levier de réponse restaient inefficaces. Après ce délai, la première pression éteignait la lampe blanche et arrêta le choc pendant cinq minutes (cet arrêt des chocs constituait donc le renforcement). Une lampe rouge s'allumait pendant cette durée de 5 minutes. Les pressions du levier n'avaient alors aucun effet. Au bout de 5 minutes, le cycle recommençait.

Il y avait donc là un programme que l'on pouvait comparer à celui de l'expérience de COOK et KELLEHER (1962) à renforcement positif (déjà cité) et surtout à celui de COOK (1964) où, pas plus qu'ici, il n'y avait de composante FR intercalée.

Les auteurs notaient que malgré des différences de détail, les caractéristiques générales des conduites maintenues par les deux protocoles étaient similaires. Dans les deux cas, le taux de réponse était bas au début de l'intervalle, et augmentait ensuite graduellement.

De même les effets de produits pharmacologiques administrés étaient comparables : la CPZ et l'imipramine diminuant le taux de réponses, le MPD et le CDP l'augmentait.

Enfin les produits testés dans les deux procédures diminuaient l'"index d'inflexion" (FRY et Coll., 1960) des courbes de réponse.

Il y avait cependant des différences dans les effets pharmacologiques sur les deux procédures : notamment sous l'effet du CDP (comme du méprobamate) dans la procédure d'échappement une inversion de l'effet de ces produits qui dépendait de l'importance du choc administré : pour un choc faible, les deux produits augmentaient le rythme de réponse; pour un choc moyen, seul le méprobamate l'augmentait, le chlórdiazépoxide ne produisant pas d'effet. Pour un choc important, les deux produits diminuaient le taux de réponse.

Cependant les auteurs font remarquer que plus le choc augmentait en intensité, plus le rythme des réponses était normalement élevé, de sorte qu'il n'est pas possible d'affirmer sur le vu des résultats obtenus si c'était l'augmentation de l'intensité du choc ou du rythme basal des réponses qui était responsable de cette inversion d'effets.

4) Programmes conflictuels

Nous décrivons cette méthode d'après GELLER (1962) (Description valable à quelques détails près pour la plupart de l'ensemble des travaux utilisant des programmes conflictuels).

Des animaux affamés sont entraînés à obtenir une récompense alimentaire selon un programme VI. Lorsque le rythme obtenu est assez stable, on introduit des périodes, signalées par un stimulus auditif, pendant lesquelles chaque réponse est récompensée.

Le programme VI est utilisé comme "contrôle" pour déterminer comparativement les effets de la drogue sur le programme conflictuel par rapport à ceux sur un programme à renforcement purement positif.

Lorsque le comportement est stabilisé, on punit par un choc électrique chaque réponse survenant pendant la période signalée par le son, en même temps qu'on la récompense.

En faisant varier l'intensité du choc, on obtient des rythmes de réponse rapides ou lents pendant cette période (18 fois plus rapide pour des chocs à faible intensité : GELLER, 1962).

(On a vu au chapitre des conditionnements skinnériens à renforcement positif l'effet des benzodiazépines sur la composante VI du programme complexe).

GELLER et Coll. (1962) utilisent chez le rat un programme avec VI - 2' et les périodes avec son durent 3 minutes et étaient introduites toutes les 15 minutes.

De l'ensemble des faits qu'ils rapportent, et qui reflètent l'importance des variations individuelles, on peut retenir les points suivants :

lorsque les chocs sont de forte intensité (0,65 à 0,85 mA), des doses de 7,5 à 10 mg/kg I.P. de chlordiazépoxide augmentent le nombre de chocs tolérés.

A 30 mg/kg (dose qui rappelons-le, diminue brutalement le rythme en VI) le nombre de chocs tolérés est très réduit. A 15 mg/kg, (dose qui diminuait légèrement le rythme en VI) les résultats sont variables : tantôt augmentation maximale, tantôt effet minime dans un sens ou dans l'autre.

Lorsque les chocs sont de faible intensité (0,35 à 0,50 mA) le nombre de chocs tolérés subit des variations en sens divers avec des doses de 7,5 à 15 mg/kg; avec 30 mg/kg leur nombre s'effondre.

Les auteurs concluent en opposant le groupe de produits ayant des résultats analogues à celui du chlordiazépoxide et qui comprennent notamment le méprobamate et les barbituriques (GELLER et SEIFTER, 1960) et le groupe des phénathiazines qui agissent surtout lorsque le rythme des réponses conflictuelles est élevé (chocs de forte intensité), en l'abaissant très nettement.

GOLDBERG et CIOFALO (1969) constataient chez le rat une augmentation du nombre de chocs qui était significative à 3,75 et 7,5 mg/kg de chlordiazépoxide (effet maximum) mais ne l'était pas à 1,875 et 15 mg/kg.

GELLER (1962) trouve, dans les mêmes conditions expérimentales, chez le singe cynomolgus, des résultats comparables à 30 mg/kg I.M. de CDP (augmentation du nombre de chocs acceptés).

L'essai des BDA Wy 3185 à 60 mg/kg et Wy 3186 à 30 mg/kg, chez le rat, donne aussi des résultats comparables (rappelons que seule la seconde diminue considérablement le rythme VI).

Dans un autre article, GELLER (1964) utilise, sur le rat, avec un protocole identique, du diazépam, de l'oxazépam et du chlórdiazépoxide aux doses de 2,5 à 15 mg/kg.

A toutes ces doses, les trois produits augmentent très nettement le nombre des chocs acceptés. A doses équivalentes, c'est le diazépam qui augmente le plus le nombre de chocs acceptés, surtout à faible dose; l'oxazépam et le chlórdiazépoxide ont des effets sensiblement équivalents sauf à 10 mg/kg, où l'oxazépam a son maximum d'effet; le diazépam a aussi son maximum d'effet à 15 mg/kg, mais l'effet diminue peu aux doses extrêmes; le chlórdiazépoxide a son maximum d'effet à 15 mg/kg; la relation dose-effet y est très nette.

MORRISSON (1969) travaille sur le rat, avec un programme VI-2, les périodes conflictuelles ont lieu pendant les deux dernières minutes de chaque quart d'heure.

Les rats sont ici assoiffés, le renforcement est l'eau; le CDP est administré en S.C. à 25 mg/kg.

Dans l'ensemble le CDP augmente les réponses dans les 2 programmes élémentaires. Chez 11 rats sur 15, le nombre de chocs acceptés est augmenté, chez 7 d'entre eux de façon significative; chez les 4 autres rats, le nombre de chocs acceptés diminuait de façon non significative et même minime.

A titre comparatif, indiquons que la caféine avait plutôt un effet de même sens et l'amphétamine un effet de sens contraire à celui du CDP sur les deux composantes du programme.

Dans l'expérience de MARGULES et STEIN (1968) menée suivant le protocole utilisé par GELLER et Coll. (cf. supra) l'oxazépam, administré de façon chronique à 20 mg/kg I.P. augmentait dès le début des injections le nombre de réponses punies, et ce de façon très nette, aussi bien chez les animaux naifs qu'accoutumés aux benzodiazépines.

Néanmoins chez les seconds, l'augmentation atteignait presque son maximum dès le premier jour, alors qu'elle s'accroissait chez les rats naifs.

Le comportement impuni n'était pas influencé de façon notable chez les animaux accoutumés; chez les autres les réponses impunies disparaissaient presque vers la vingtième minute après la première injection mais était plutôt augmentées lors des injections suivantes.

Chez le singe-écureuil, COOK (1964) utilise un programme faisant alterner une composante VI - 2', durant 8 minutes, et une composante conflictuelle où chaque réponse est renforcée par une administration d'aliment alors qu'une seule réponse sur deux est punie (au hasard). Le CDP (30 mg/kg I.M.), augmentait nettement le rythme pendant la composante conflictuelle en ne touchant que légèrement la composante VI.

A cette dose les effets moteurs chez ces animaux étaient présents.

Dans le travail de HANSON et Coll. (1967) la procédure fait se succéder, chez le singe-écureuil, un programme VI - 1', un programme conc. FR - 10, VR - 15 - choc signalé par une lumière et un cliquetis sans administration de récompense ni punition.

Le CDP P.O. augmentait le rythme des réponses pendant le programme, conflictuel à 12 et surtout à 36 mg/kg (le pentobarbital à 300 mg/kg, le méprobamate à 120 mg/kg, avaient un effet de même sens, bien supérieur en intensité pour le premier).

SCHECKEL et Mc CONNEL (1963), entraînent des rats à un apprentissage discriminatif : lors d'un son aigu un premier levier permet l'obtention d'une récompense, lors d'un son grave un second levier a le même effet mais de plus de 10% des réponses sont punies par un choc électrique.

Le CDP (3,7 à 15 mg/kg I.P.) et le DZP (1 à 15 mg/kg I.P.) réduisent fortement les latences de réponse au son grave mais non au son aigu; de plus ils réduisent le pourcentage de non-réponses au son grave.

Le pourcentage de réponses au son aigu n'est, lui, modifié que par 30 mg/kg de CDP.

Les auteurs concluent à une réduction de l' "évitement positif" alors que les phéno-thiazines n'ont pas cet effet.

JACOBSEN (1965) trouve que du CDP bloque l'installation chez des chats d'une névrose expérimentale induite par la substitution d'une punition à une récompense dans un apprentissage complexe (presser un levier et ouvrir une boîte).

II – EXPERIENCES UTILISANT LA REACTION EMOTIONNELLE CONDITIONNEE (CER)

Nous grouperons dans ce chapitre les expériences utilisant cette technique, décrite par ESTES et SKINNER (1941) et utilisant les phénomènes d'interférence suscités dans un comportement que l'on pourrait qualifier de substratum par la survenue d'un stimulus conditionnel habituellement associé à un stimulus inconditionnel fortement nociceptif (choc électrique). En effet si le comportement substratum est parfois de type opérant, ce n'est pas toujours le cas.

A ce propos, nous voudrions préciser un point : dans nombre d'expériences, la CER porte sur un comportement alimentaire. Mais en fait il s'agit en règle de suctions d'un tube ou d'un biberon et non de liquide ou d'aliment mis directement à la disposition de l'animal.

Bien que chaque succion permette l'obtention d'un renforcement alimentaire, il semble permis de considérer qu'il s'agit là d'un comportement instrumental à renforcement positif continu et non d'un comportement instinctif.

La preuve en est que les auteurs utilisant ce procédé doivent procéder à un apprentissage et que le critère qu'ils imposent à cet apprentissage (par exemple le rythme des suctions) n'est pas toujours satisfait par tous les animaux.

LAUENER (1963) travaille sur le rat assoiffé entraîné à obtenir de l'eau suivant le programme FI - 5 sec.

Le stimulus inconditionné (choc électrique) était précédé d'un stimulus conditionnel à la fois sonore et lumineux, auquel les animaux avaient été habitués préalablement.

La fréquence des pressions du levier pendant le signal (qui durait 10 à 60 secondes) était comparée à la fréquence des pressions entre les signaux. Un pourcentage de 100% indiquait donc l'absence d'effet du signal; un pourcentage de 0% indiquant une absence complète de réponses pendant le signal.

Pour estimer les résultats, il faut cependant noter qu'une forte CER pouvait diminuer le rythme de réponses non seulement pendant les signaux mais pendant les intervalles libres.

L'introduction du choc à la suite du stimulus jusqu'alors neutre provoque chez les contrôles une chute du pourcentage de réponses qui s'établit entre 3,6 et 11,1%. Chez les animaux recevant 5 mg/kg (P.O.) de CDP, le pourcentage atteignait 17,3% en moyenne; chez ceux recevant 10 mg/kg, 27,2%, 20 mg/kg, 73,7%, 40 mg/kg, 67,8%.

Notons que l'effet du CDP était encore plus prononcé chez des animaux sujets de longue date à la CER que chez des animaux testés pour la première fois.

Par contre après 24 heures d'interruption du traitement, la CER retourne à son niveau antérieur. Ceci se produisait même lorsque la CER était produite dès l'origine sous CDP et donc était toujours restée modérée antérieurement.

L'auteur en concluait que l'action du produit se fait sur l'effet du signal conditionnel plus que sur l'établissement du conditionnement.

Par ailleurs les auteurs signalaient que la discrimination des animaux n'était pas altérée, ainsi que le relevait une épreuve de discrimination aux lumières rouges-vertes.

Des effets analogues étaient produits par la plupart des barbituriques; ils étaient moindres avec le méprobamate, nuls avec chlorpromazine, amphétamine et morphine.

XHENSEVAL (1964, a et b) avec du diazépam (1,5 à 5 mg/kg) constatait que l'effet de CER était supprimé (ce qui ne se produisait pas avec du méprobamate).

En administration chronique, l'effet du diazépam disparaissait.

RICHELLE (1968) rapporte une expérience où du chlórdiazépoxyde à 8 mg/kg ne lève pas la suppression conditionnée, tout en accélérant le rythme entre les signaux (programme VI).

SCOBIE et GARSKE (1970) recherchent l'effet du CDP à 12 mg/kg chez deux races de rats avec deux procédures différentes : succion d'un tube fournissant du lait condensé et pression d'un levier (renforcement continu, administration de pellets de nourriture).

Dans les deux cas ils trouvaient que le CDP administré avant l'établissement du conditionnement atténuait l'effet de la CER, alors que administré seulement avant les essais il ne produisait pas d'atténuation.

Administré à la fois avant l'établissement du conditionnement et avant les essais, le produit agissait de la même façon qu'administré seulement avant l'établissement du conditionnement.

Une expérience étudiant la relation dose-effet avec des doses de 3, 7 et 15 mg/kg montrait que la seconde avait un effet nettement supérieur à la première et largement inférieur à la dernière.

BAINBRIDGE (1967) utilisait un programme de renforcement positif continu en cage de SKINNER, et constatait qu'en l'absence de stimulus conditionnel le CDP augmentait le rythme des pressions de façon significative à 8 mg/kg (P.O.) mais non à 4 mg/kg.

Les études d'interaction entre la présentation du stimulus conditionnel et les drogues montrait que la présentation du stimulus diminuait le rythme de 69%; chez des animaux ayant reçu du CDP à 8 mg/kg se produisait une augmentation de 79% par rapport au rythme de référence (pas de drogue; pas de présentation de stimulus); à titre de compa-

raison indiquons que le méprobamate donnait le résultat paradoxal de donner une augmentation de 130% en l'absence de stimulus et de 176% en sa présence; la chlorpromazine diminuait le rythme dans les deux situations.

CICALA et HARTLEY (1967) utilisaient une Boîte de SKINNER avec un programme VR - 6 (renforcement alimentaire distribué en moyenne 1 fois sur 6).

Le conditionnement au choc était effectué pendant 3 jours consécutifs.

Le stimulus conditionnel était un bruit présenté après 3 minutes de séjour dans la cage (avec P.I. pression); les auteurs notaient que la période de dépression du rythme des pressions touchait non seulement les 3 minutes de présentation du bruit mais encore les 3 minutes suivantes; ils calculaient donc l'importance de la CER d'après la formule.

$$\text{index CER} = \frac{100 - P_2 + P_3}{2 P_1} \times 100$$

P₂ et P₃ étant le nombre de pressions pendant les 3 minutes de bruit et les 3 minutes suivantes.

Le chiffre de CER avec administration de CDP à des doses de 5 à 10 mg/kg (en parentérale) était significativement diminué ($P < .10$) lorsque le produit était administré avant les essais tests (dans ce cas la chlorpromazine ne donnait pas de résultat significatif).

Lorsque le CDP était administré uniquement lors de l'apprentissage, les effets sur l'atténuation de la CER étaient moins nets mais néanmoins significatifs à .10. Ils étaient par contre nets ($P < .05$) pour la chlorpromazine.

BERGER et Coll. (1967) entraînent les sujets (rats) à boire du lait dans une cage d'expérience, puis, leur administrent un choc unique.

Sept jours plus tard, on mesure le temps de boisson des sujets replacés dans la cage d'expérience. (On peut considérer semble-t-il que c'est la cage d'expérience elle-même qui joue alors le rôle de stimulus conditionnel).

L'oxazépam et la scopolamine administrés avant le choc empêchent complètement la suppression de l'apprentissage (le temps de boisson reste normal).

Administrés avant l'essai-test, la scopolamine a un effet léger, l'oxazépam n'en a aucun.

Des doses élevées de LSD-25, amphetamine, chlorpromazine et morphine n'avaient que des effets très légers, éliminant la "confusion" et l'analgésie comme explication des effets de l'oxazépam et de la scopolamine.

BERGER et STEIN (1969) utilisent la même technique pour étudier les effets de la scopolamine (1 mg/kg, I.P.) et de la benzodiazépine Wy 4036 (2 mg/kg I.P.) administrés 30 minutes avant l'essai de conditionnement à la peur et 30 minutes avant l'essai-test.

On prend comme référence des temps de boisson des sujets ayant reçu une injection de sérum physiologique avant le conditionnement et avant l'essai-test.

(On note d'abord que chez des animaux non choqués préalablement l'administration d'aucun des deux produits n'augmente significativement les temps de boisson).

Par rapport à la référence que nous avons indiqué, (temps témoin d'un groupe subissant une CER "normale") on constate un déficit marqué de la CER dans les groupes scopolamine - sérum physiologique, Wy 4036 - S.P., Wy 4036 - scopolamine, alors que ce n'est pas le cas dans les groupes S.P.-scopolamine, scopolamine-scopolamine, S.P.-Wy 4036, scopolamine - Wy 4036, et Wy 4036 - Wy 4036.

D'ailleurs les 3 derniers groupes cités montraient un temps moyen de boisson significativement plus élevé que celui du groupe S.P. - S.P.

En résumé, la scopolamine et le Wy 4036, (comme la scopolamine et l'oxazépam dans l'expérience précédente) ne produisaient à elles seules d'effet qui si elles étaient administrées avant le choc, et non avant l'essai-test.

Par ailleurs un rat conditionné sous Wy 3046 et subissant l'essai test sous scopolamine marquait une diminution nette de la suppression conditionnelle du comportement appris, alors que ce n'était pas le cas lorsque les produits étaient administrés dans l'ordre inverse.

STEIN et BERGER (1969) utilisent une procédure analogue (mesure du temps mis à accomplir 100 mouvements de succion). L'essai test a lieu une semaine après le choc; les contrôles (non choqués) ne montrent après les sept jours aucune diminution de l'apprentissage.

L'administration I.P. de Wy 4036 (0,5 et 2 mg/kg) d'oxazépam (20 mg/kg), de diazépam (4 mg/kg) augmente le temps de boisson (uniquement chez les animaux choqués une semaine plus tard).

(Les résultats sont significatifs à .05 pour les deux premières benzodiazépines).

Lors d'une administration prolongée, les temps restent élevés plusieurs jours pour le Wy 4036 et l'oxazépam mais à partir du 6^e jour les temps pour les 3 benzodiazépines sont inférieurs à ceux des contrôles.

Cet effet existe également pour l'amobarbital (30 mg/kg) mais non pour le chlordiazépoxyde à 15 et même 25 mg/kg (dose "sédative").

D'autre part, du Wy 4036 (2 mg/kg) administré chez des rats ayant reçu des chocs d'intensité faible moyenne ou forte augmentait le temps de boisson dans le dernier groupe alors qu'il le diminuait dans le premier.

Par contre des témoins (recevant du sérum physiologique) voyaient leur temps de boisson rester indépendant de l'intensité du choc préalable.

Les auteurs, dans une autre expérience administraient à des rats, 1 seconde après le choc conditionnant, un électrochoc convulsivant.

Un autre groupe ne recevait pas d'électro-choc. Une semaine plus tard, tous les sujets furent testés, soit sous sérum-physiologique, soit sous Wy 4036.

Le groupe S.P. - E.C.C' buvait significativement plus vite que le groupe S.P. — pas d'E.C.C.

De même le groupe Wy 4036 - E.C.C. buvait significativement plus vite que Wy 4036 - pas d'E.C.C., ($p < .001$) et plus vite que le groupe S.P. — pas d'E.C.C. mais de façon à peine significative ($p < .1$).

TENEN (1967), chez des rats assoiffés buvant de l'eau sucrée à un biberon, mesure après administration du stimulus conditionnel (sonore et lumineux) le temps mis par les sujets à accumuler une durée de boisson de 3 secondes ("recovery time" : R.T.).

Dans un premier groupe d'expérience, il administre, avant les essais tests, à des groupes de sujets : du sérum physiologique : 10, 31, 6, 75 mg/kg de chlórdiazépoxide; 18,8 mg/kg de diazépam; 10 mg/kg de nitrazépam; à d'autres sujets 3,16 mg/kg de chlorpromazine; 23,7 mg/kg d'amobarbital; 1 mg/kg d'amphétamine.

Il constate que les R.T. avec les 3 benzodiazépines sont significativement plus courts que pour les témoins et même, à l'exception du groupe du nitrazépam, plus courts que les temps de boisson des sujets n'ayant pas subi de choc.

Pour le chlórdiazépoxide, le R.T. était d'autant plus court que la dose était plus élevée, et même pour 75 mg/kg le R.T. était plus court que pour le groupe n'ayant pas subi de choc.

Le R.T. avec la chlorpromazine par contre était significativement élevé, avec l'amobarbital raccourci, avec l'amphétamine il n'y avait pas de modification significative.

Dans une deuxième expérience, on comparait 4 groupes de rats, dont un recevait du CDP avant le choc, un avant le choc et l'essai test, un groupe contrôle (SAL) et un groupe non choqué.

Le R.T. du groupe CDP-CER-CDP était significativement plus court que ceux des groupes CDP-CER-SAL et CER-CDP et ne différait pas significativement de celui du groupe NO CER-SAL.

Le R.T. du groupe CDP-CER-SAL était significativement plus long que celui du groupe NO CER-SAL et était plus court que celui du groupe CER-SAL, mais de façon non significative peut être en raison de la taille de l'échantillon.

Remarquons donc que le R.T. du groupe ayant reçu du CDP avant le conditionnement et non avant l'essai était intermédiaire entre ceux des groupes ayant reçu le même traitement (CDP ou sérum physiologique) avant le conditionnement et le choc.

III — PROTOCOLES DANS LESQUELS EST CONDITIONNE UN DEPLACEMENT DE L'ANIMAL

Nous envisagerons en premier lieu les quelques expériences où le renforcement est positif, puis celles où il est négatif. Quant aux expériences où l'on utilise un renforcement négatif et un renforcement positif simultanément (ce dernier comme on le verra, étant d'ailleurs accessoire) nous les examinerons dans un chapitre séparé car c'est à travers elles que sera envisagé l'important problème des fixations.

1 — Protocoles à renforcement positif.

a./ Tapis roulant.

GLÜCKMAN (1965) utilise une chambre dont le plancher est constitué par un tapis roulant qui tend à faire s'éloigner le rat d'expérience du mur distal auquel est suspendu un tube contenant du lait condensé. On mesure la quantité de lait consommé, et le lait gaspillé (tonbant au bas du mur) est recueilli et mesuré.

Avec du CDP (2,5 à 10 mg/kg I.P.), la quantité consommée n'était pas modifiée mais la quantité gaspillée était augmentée, égalant pour 10 mg/kg la quantité consommée. (On peut donc penser que la course était moins régulière et la précision de la succion moins grande).

Avec de l'oxazépam, des doses de 2 à 20 mg/kg se produisait une diminution des possibilités de course et donc de la consommation ; avec le diazépam, (1,25 à 5 mg/kg), la quantité de lait gaspillée n'était pas modifiée mais la consommation diminuait pour 5 mg/kg (dose pour laquelle la consommation était maximale pour les 2 autres benzodiazépines).

Seuls les animaux sous CDP montraient des signes violents de déficit moteur et d'ataxie.

b./ Course en couloir rectiligne ("runway").

WANNER et BÄTTIG (1965) étudient les effets de divers agents pharmacologiques sur la course d'un rat dans un couloir rectiligne vers un renforcement positif.

Ils constatent que dans les conditions où la course est normalement lente (début du parcours, absence de vent soufflant vers le but, premiers essais d'une séance, présence de haies) le CDP à faible dose (2,5 et 5 mg/kg I.P.) améliore les performances (dans la plupart de ces conditions, la caféine et l'amphétamine agissent de même).

Par contre, des doses de 10 et 20 mg/kg I.P. de CDP, de même que chlorpromazine, imipramine, méprobamate, barbital, détérioraient les résultats.

Dans les conditions de course moyennement rapide par contre (dernière section du parcours et présence de haies sous vent) le CDP à 5 mg/kg améliorait les performances, à 10 et 20 mg/kg les empirait (comme le barbitol à forte dose).

Dans les conditions de course très rapide (deuxième partie du parcours) et surtout dans tous les cas où le vent soufflait vers le but, aucune dose de CDP n'avait d'effet significatif.

IWAHARA et Coll. (1966) comparent trois groupes de rats recevant, 30 minutes avant des essais positivement renforcés en couloir rectiligne (runway), une injection intra péritonéale soit de sérum physiologique (groupe 1), soit de 10 mg/kg de CDP (groupe 2), soit de 20 mg/kg de CDP (groupe 3). Chacun des groupes est divisé en 2 moitiés, les essais de l'une sont renforcés à chaque fois; ceux de l'autre ne le sont pas dans 50% des cas, mais non pas de façon alternée.

Les essais sont poursuivis pendant 17 jours, à raison de 4 par jour (sauf les 2 premiers jours où on ne faisait que 2 essais).

Dans l'ensemble les rats recevant 10 mg/kg de CDP couraient dans les premiers essais plus vite que ceux des deux groupes, entre lesquels il n'y avait pas de différence notable. Par contre dans les derniers essais, les rats recevant du sérum physiologique couraient plus vite, ceux recevant 20 mg/kg de CDP plus lentement.

Dans les groupes 1 et 2, les rats recevant 50% de récompense, couraient plus lentement, mais de façon non significative lors des premiers essais et significativement plus vite lors des derniers essais, que les autres. Les rats du groupe 3 recevant 50% de récompense couraient au contraire, lors des derniers essais, plus lentement que les autres.

Les faits concernant les vitesses de départ étaient tout à fait pareils à ceux concernant les vitesses globales.

Au total, l'Effet de Renforcement Partiel (ERP) était inhibé par 20 mg/kg de CDP mais non par 10 mg/kg. Le CDP retardait l'apprentissage (considéré d'après des vitesses de course) avec une relation dose-effet nette.

Enfin on ne constatait d'effets secondaires (ataxie notamment) qu'avec la dose de 20 mg/kg.

Dans une publication ultérieure, IWAHARA et Coll. (1967) étudient l'effet du CDP sur l'extinction. Les rats sont entraînés comme précédemment, puis subissent 32 jours d'extinction. Chaque groupe de rat correspondant à une condition médicamenteuse pendant l'entraînement est divisé en trois sous groupes correspondant à chacune de ces conditions pendant l'extinction.

D'une façon générale, les animaux ayant été entraînés avec un mode de renforcement partiel couraient plus vite durant l'extinction que les autres, quelle qu'ait été leur condition médicamenteuse pendant l'acquisition. (Les auteurs distinguent cet ERP relevé pendant l'extinction de celui relevé pendant l'apprentissage).

Chez les animaux ayant reçus 20 mg/kg de CDP, la vitesse de course devint plus faible dès le premier jour d'extinction pour les sujets entraînés avec 100% de récompense; et cela quelle que soit leur condition médicamenteuse pendant l'extinction (Le CDP n'inhibait donc pas l'ERP relevé par l'extinction).

D'autre part le changement de la condition médicamenteuse, quel que soit son sens, diminuait significativement la vitesse de course par rapport aux rats restant dans la même condition médicamenteuse. Chez ces derniers, les animaux entraînés sans CDP voyaient leur taux d'extinction réduit, mais l'effet était plus marqué pour ceux ayant été renforcés de façon continue que pour les autres.

D'une façon générale, le changement de condition médicamenteuse diminuait, on vient de le voir, les performances de course; mais le retour à la condition antérieure les favorisent de nouveau.

GRANDJEAN et BÄTTIG (1962) étudiaient les effets de divers médicaments sur la vitesse de course et sur l'alternation spontanée de rats dans un labyrinthe en T (avec nourriture dans chacune des chambres de but). Le CDP diminuait l'alternation de façon significative à 20 et 40 mg/kg; la vitesse de course était également augmentée par les deux doses, mais de façon significative seulement avec la plus forte (9, 8 cm/sec contre 16,8 cm/sec sous placebo et 15,3 avec 20 mg/kg).

L'amphétamine, l'imipramine, l'amobarbital, le méprobamate diminuaient l'alternation mais dans une mesure bien moindre; la chlorpromazine l'augmentait.

De même aucun autre produit avait d'effet du même ordre de grandeur sur la vitesse de course.

Dans un couloir rectiligne, GACHNOCHI (1969) étudiait chez les rats les transports de biscuits en direction d'une chambre de but où ils étaient accoutumés à trouver leur nourriture. Le nombre et l'étendue des transports diminuaient sous chlordia-zépoxyde (25 mg/kg P.O.).

Lorsque les rats ne trouvaient pas sur leur chemin de nourriture à transporter, leur temps moyen de parcours n'était pas sensiblement augmenté par rapport aux contrôles, ce qui semble montrer que l'effet sur les transports n'était pas essentiellement d'ordre moteur.

Nous verrons plus loin l'expérience de BARRY et MILLER (1965) où dans un couloir rectiligne, la motivation d'approche est comparée aux motivations d'évitement et de fuite.

2 — Protocoles à renforcement négatif.

a./ GOLDBERG et Coll. (1967) chez des souris conditionnées à éviter un choc électrique en sortant d'un trou avant l'éclairement d'une ampoule rouge signalant le début de choc, ou pendant la période d'éclairement (échappement), constatent avec CDP (100 à 200 mg/kg P.O. ou 50 à 100 mg/kg I.P.) un ralentissement significatif de l'apprentissage contre lequel protège l'administration préalable chronique du produit.

b./ Tapis roulant.

GLUCKMAN (1965) utilise un tapis roulant à vitesse constante sur lequel des rats sont obligés de courir pour éviter d'être portés sur une grille électrifiée.

Avec de l'oxazépam (5 à 40 mg/kg I.P.) l'effet sur l'augmentation du nombre de chocs était très nette et dans l'ensemble, dose dépendante. Par contre la durée des chocs ne changeait pas de façon appréciable.

Avec du CDP (2,5 à 10 mg/kg) et avec du DZP (1,25 à 10 mg/kg) l'effet sur le nombre de choc était moins net; par contre le CDP augmentait (avec une relation dose-effet marquée) et le diazépam diminuait la durée des chocs, sauf à 10 mg/kg où leur durée en était très fortement augmentée.

Mais notons, qu'avec les trois produits il y a eu des cas paradoxaux où le nombre de chocs subis par les animaux était diminué; dans tous les cas ces faits se produisaient avec les doses les plus fortes.

c./ Courses en couloir ou en labyrinthe avec stimuli aversifs

PALOSI et SZPORNY (1967) entraînaient des souris dans un couloir coudé à plancher chauffé à gagner une chambre de but à température normale. Le diazépam (2,5 à 30 mg/kg S.C., 1 heure avant l'essai-test) augmentait considérablement le temps de parcours (avec une relation dose-effet marquée).

Le CDP n'avait pas d'action à 50 mg/kg sur le temps de parcours mais les animaux restaient plus longtemps à leur point de départ. Avec 100 à 200 mg/kg il produisait une augmentation des temps de parcours avec une relation dose-effet marquée. (Les doses étaient subnarcotiques; une souris s'endormit avec la dose maximale).

(Le méprobamate avait une action de même ordre).

Le nitrazépam (0,5 à 16 mg/kg) n'avait que peu d'action sur le temps de parcours. C'était aussi le cas de l'uréthane et du nembutal.

CICALA et HARTLEY (1965) entraînaient des rats à se réfugier dans la chambre de but d'une allée au plancher électrifiable. (Au début du choc la chambre de départ s'ouvrait).

Les animaux étaient divisés pendant leur apprentissage en 8 groupes, 4 recevant des placebos et 4 des injections de 5 à 10 mg/kg (I.P.) de CDP 10 ou 60 minutes avant l'entraînement. L'apprentissage des animaux recevant 10 mg/kg était significativement ralenti, alors que ce n'était pas le cas pour ceux recevant 5 mg/kg. Le délai d'injection ne jouait pas de rôle significatif.

Chacun des 8 groupes fut divisé en 2 pour les tests, la moitié des sous groupes recevant une injection de CDP (dose et délai identiques à ceux pratiqués pendant l'apprentissage), l'autre recevant des placebos.

Le CDP même à forte dose ne modifiait pas significativement les performances des sujets entraînés sous placebo. Par contre les sujets DD (Droque-Droque 10 mg/kg) avaient des performances nettement moins bonnes que les groupes PD et PP.

Enfin les sujets D P avaient des performances au début médiocres mais qui s'amélioraient ensuite.

En résumé une dose retardant l'apprentissage n'avait pas d'effet significatif sur les performances, le comportement une fois appris.

BLYTHER et Coll. (1968) conditionnant (au son) des rats à éviter dans une allée rectiligne, un choc électrique par la fuite vers la chambre de but constatent que le CDP ralentit l'apprentissage et augmente les erreurs d'orientation dans la chambre de départ (la chlorpromazine ralentit l'apprentissage mais diminue le nombre d'erreurs, l'amylobarbitone a des effets de même sens que le CDP).

OVERTON (1966) utilise un labyrinthe en T à plancher électrifiable à l'exception des deux chambres de but. Lors des essais, une seule des deux chambres de but est ouverte, et ceci selon qu'il est dans tel ou autre "état pharmacologique" : un "état pharmacologique étant défini soit par l'injection intra-péritonéale d'un produit pharmacologique, ou de sérum physiologique, soit par l'absence d'injections.

Ainsi le CDP (30 mg/kg) injecté 15 minutes avant l'essai était différencié par les animaux de l'état de "non injection" mais pour seulement 2 rats sur 6 de l'état "pentobarbital 15 mg/kg, 15 minutes".

D'autre part des rats entraînés à différencier l'injection de pentobarbital d'un état "absence de choc" se dirigeaient vers la branche habituellement associée à l'injection de pentobarbital lorsqu'on leur injectait du CDP (phénomène dit de transfert). Par contre des rats entraînés sous CDP ne présentaient pas de phénomène de transfert avec le pentobarbital.

Le même auteur (OVERTON, 1970) a obtenu avec de l'oxazépam (40 à 100 mg/kg I.P.) contre "absence de drogue" un contrôle assez médiocre des réponses. Il semblait se produire avec le pentobarbital un phénomène de transfert réciproque.

BARRY et MILLER (1965), ayant égalé les vitesses de course dans un couloir rectiligne de 3 groupes de rats soumis à trois motivations différentes (approche de nourriture pour des rats affamés, évitement et échappement) constatent qu'avec du CDP (5, 10, 15 mg/kg I.P.) la vitesse est moins réduite pour le groupe - évitement que pour les deux autres groupes (mais la différence n'était pas significative).

Notons que pour l'amobarbital, c'était au contraire la vitesse du groupe "évitement" qui était la plus réduite.

Sous amphétamine le groupe "échappement" courait le plus vite, le groupe "approche" le moins vite; sous chlorpromazine le groupe "approche" était le plus lent.

d./ Ascension d'une base verticale ("Pole climbing").

Dans une chambre à plancher électrifiable et comportant une perche permettant la fuite, CHITTAL et SHETH (1963) étudient le comportement de rats conditionnés par la présentation simultanée d'un bruit et d'un choc. Ils constatent que du CDP (10 à 50 mg/kg) reste inefficace par voie S.C. ; par voie intra péritonéale se produisent 10 à 20% d'échecs à l'évitement lors de la présentation du stimulus conditionnel. Avec la dose la plus élevée se produisent quelques échecs à l'échappement.

e./ Expériences en boîte compartimentée.

COLE et WOLF (1966) conditionnent des souris blanches à un son durant au maximum 40 secondes. Après les 5 premières secondes un choc était administré. Pour éviter ou fuir le choc, la souris devait sauter sur une plateforme. Les réponses conditionnées secondaires (survenant avant la présentation du stimulus conditionnel, MAFFII, 1959) étaient comptées avec les réponses conditionnelles. La dose ED 50 (causant une réduction de 50% des réponses d'évitement conditionné CAR) était pour le chlórdiazépoxide de 140 mg/kg P.O. alors que la dose réduisant chez 50% des souris la possibilité de fuite inconditionnelle (ce qu'on considérait comme un déficit musculaire) ; dose toxique 50, TD 50) était de 415 mg/kg et la dose réduisant de 50% les agressions chez les souris rendues agressives par l'isolement était de 52 mg/kg.

L'effet était maximum au bout de 120 minutes. Pour le MPB, la dose ED 50 était presque égale à la dose TD 50 et inférieure à AD 50 ; pour pentobarbital la dose ED 50 légèrement inférieure aux deux autres; pour la chlorpromazine les doses ED50 et AD 50 étaient du même ordre (9 mg/kg environ) et nettement inférieures à la dose toxique.

HUGUES et Coll. (1963) utilisent une boîte à trois compartiments, dont 1 central. Au moment du choc, le compartiment central et un des deux autres sont électrifiés. Le stimulus conditionnel était lumineux.

On a pu décrire une action sélective des tranquillisants. La suppression du comportement d'évitement s'accompagne d'un moins grand nombre d'essais dans le choix du comportement de fuite. On peut calculer un index de tranquillisation par différence des deux chiffres, positif si le nombre d'erreurs de choix est le plus faible, négatif dans le cas contraire (c'est le cas des barbituriques par exemple).

Avec du CDP à 10 mg/kg I.P., l'index de tranquillisation ne devient positif qu'au bout d'une heure et le reste pendant les 3 autres heures que dure l'expérience. (Atteint 9 en moyenne).

Si de l'alcool éthylique est injecté (0,5 mg/kg simultanément, l'index de tranquillisation tombe à 0.

A 20 mg/kg, l'index de tranquillisation est plus élevé (68), mais diminue encore dans de très fortes proportions sous l'influence de l'alcool (23), ce qui n'est pas le cas à 30 mg/kg (I.T. passe de 81 à 37) ; de plus à cette dose la courbe de l'index de tranquillisation est ascendante pendant les deux dernières heures.

Par ailleurs le pourcentage de chocs subis (par rapport au nombre de chocs possibles) passe de 0,6 à faible dose, à 8% à 20 mg/kg, à 14% à 30 mg/kg.

En conclusion le chlórdiazépoxide réduit l'évitement beaucoup plus que la discrimination, cet effet étant le plus net à 20 mg/kg ; il s'oppose ainsi à l'alcool qui diminue surtout la discrimination et inverse l'effet du CDP, et ceci alors même que la présence d'alcool ne peut plus être décelée dans le sang.

MORPURGO (1965) conditionne des rats, dans une chambre similaire, à un comportement discriminatif ; soit l'évitement actif (gagner le compartiment éclairé) soit l'évitement passif (rester dans le compartiment éclairé).

Le dia zépam (2 à 5 mg/kg I.P.) et le chlórdiazépoxide (20 à 40 mg/kg I.P.) n'ont d'effet très important d'inhibition de l'évitement actif qu'aux doses les plus importantes qui inhibent aussi l'échappement.

Quant à l'évitement passif il y existe des réponses paradoxales sous l'effet des benzodiazépines (comme d'ailleurs des barbituriques) même à doses causant un grand déficit moteur.

D'autre part les erreurs de discrimination augmentaient avec les doses de benzodiazépines mais avec toutes les drogues essayées elles ne se produisaient qu'après des échecs à l'évitement, d'où la probabilité d'une influence prédominante des chocs sur ces erreurs (hypothèse qui fut vérifiée en soumettant des rats à des chocs inévitables).

FULLER (1970) compare en boîte compartimentée quatre races de souris, deux "actives" et deux "paresseuses". Il constate que les premières sont facilement conditionnées à un évitement actif continu (sous signal avertisseur) et ont de piètres performances dans un "conditionnement passif". C'est l'inverse pour les "paresseuses".

Il constate que le CDP (5 à 20 mg/kg) augmente dans l'ensemble de façon similaire les passages d'un comportement à l'autre des sujets, quel que soit leur mode de conditionnement; mais il augmente aussi de façon similaire les passages de témoins (non conditionnés).

D'autre part le CDP a sur les 4 races un effet de direction similaire dans l'ensemble; mais l'augmentation des doses apparaît dans l'expérience d'évitement actif favoriser les réponses des races les moins actives et défavoriser celles des plus actives.

Chez les souris entraînées à un évitement passif, le CDP augmente d'autant plus les passages que la race est plus active.

Quant à la chlorpromazine, elle augmente les passages chez les animaux entraînés à l'évitement passif et les diminue chez ceux entraînés à l'évitement actif.

ARON - SAMUEL (1970) utilise chez la souris un système de quatre plaques et punit chaque passage d'une plaque à l'autre. Dans ces conditions, elle observe une augmentation du nombre des passages avec des doses de 8 à 16 mg/kg I.P. de CDP, de 1 à 4 mg/kg de DZP, de 4 à 8 mg/kg de OZP, alors que le tétrazépam est inactif. Les effets ne sont nets que pendant les deux premières minutes de l'expérience.

Nous désirons souligner un point : dans ces trois dernières expériences des animaux ont été conditionnés à l'évitement passif, autrement dit à l'immobilité soit dans un conditionnement exclusif, soit dans un conditionnement discriminatif. Il ne s'agit pas là de conditionnement instrumental au sens strict (BLANCHETEAU, 1968-1969); nous serons amenés à en tenir compte lors de la discussion.

KAMANO et ARP (1964) utilisant une boîte divisée en deux compartiments par une haie au dessus de laquelle les rats peuvent sauter constatent que le chlordiazépoxyde (23,96 mg/kg/jour absorbés en moyenne) mêlé à l'eau de boisson, ne modifie pas le comportement d'évitement lorsqu'il est donné pendant l'acquisition du conditionnement à un stimulus lumineux mais diminue la résistance à l'extinction lorsqu'il est donné à ce moment, que les animaux aient ou non reçu du CDP lors de l'acquisition.

SACHS et Coll. (1966) utilisant un appareil de type analogue trouvent chez le rat, avec du CDP (15 mg/kg en parentérale) une accélération de l'acquisition du conditionnement (au son), mais une absence pratiquement totale de rétention de la réponse conditionnés lorsque les sujets sont testés sans CDP (phénomène de dissociation).

De même les animaux entraînés sans CDP subissent une diminution significative des performances lorsqu'ils sont testés avec le produit, même si une série d'injections de CDP a suivi l'établissement du conditionnement.

Enfin les animaux entraînés sous chlórdiazépoxide ont un comportement d'évitement très inférieur à celui des témoins lors des essais tests avec chlorpromazine et amphétamine, en dépit des performances excellentes lors d'essais intermittents sous chlórdiazépoxide.

IV – EXPERIENCES EN APPAREILS TYPE LASHLEY. LE PROBLEME DES FIXATIONS

L'appareil de LASHLEY, qui a été utilisé, de façon plus ou moins modifiée, dans l'ensemble des expériences que nous allons rapporter dans ce chapitre, comprend une plate-forme de départ située en face de deux fenêtres que l'on peut à volonté éclairer ou non d'une part, d'autre part verrouiller ou non, et au travers desquelles un rat peut passer en sautant à partir de la plate-forme. Une récompense (renforcement alimentaire) peut être placée sur la plate-forme de réception, derrière les fenêtres. Si l'animal tente de sauter à travers une fenêtre verrouillée, il tombe, après s'y être heurté, dans un filet. Un dispositif situé sur la plate-forme de départ permet d'obliger l'animal à sauter.

Primitivement on utilisait un jet d'air; en règle, dans les expériences que nous allons voir, on utilise un choc électrique la plate-forme étant constituée d'une grille électrifiable.

MAIER (1939, 1949, 1956 ; MAIER et ELLEN, 1952) a utilisé cet appareillage dans l'étude des névroses expérimentales chez le rat blanc. Schématiquement, le paradigme de MAIER comporte une phase d'entraînement et une phase de problème insoluble (aucun critère — position ou illumination/obscurité n'indique la fenêtre ouverte ; la fenêtre illuminée et celle éteinte, la fenêtre ouverte et celle fermée sont déterminées par le hasard) enfin une phase de problème soluble (un critère est pertinent).

Lors de la phase de problème insoluble, aucun critère n'étant pertinent, le rat est amené à développer une fixation, autrement dit à toujours sauter soit vers la fenêtre éclairée, soit vers la fenêtre éteinte, soit vers la fenêtre droite ou vers la gauche.

Lors de la phase de problème soluble, l'un des critères étant rendu pertinent, on constate que le rat est généralement incapable de renoncer à sa fixation à un critère non pertinent pour le remplacer par le critère adéquat. dès lors est constituée une névrose expérimentale.

FELDMAN (1961, 1962) injecte 15 mg/kg de CPD à un premier groupe de rats pendant la seule phase insoluble du problème et à un second pendant les deux phases. Il constate que les deux groupes présentaient significativement moins de fixation et d'échecs que les groupes contrôles ou que des groupes traités avec d'autres tranquillisants, barbituriques ou par l'alcool.

Dans trois articles, LIBERSON (1964) et LIBERSON et Coll. (1961, 1963) constatent des effets nets et spécifiques du CDP par rapport à d'autres produits psychotropes (autres tranquillisants, neuroleptiques, psychoanaesthésiques et psychodysléptiques). Certes aucun produit, ni même la sismothérapie n'est capable de supprimer les fixations une fois établies.

Par contre la "guidance forcée" permet cette suppression, et alors son action est favorisée par l'administration de chlórdiazépoxide.

D'autre part, lors de la phase de problème soluble, les latences de saut sont plus fortes lorsque l'animal saute vers la fenêtre incorrecte que vers la correcte. Or, le CDP à 15 mg/kg I.P. diminue de 27 à 13 secondes les latences dans le premier cas, et de 12 à 2 sec dans le second cas.

Notons que la chlorpromazine a un effet inverse tant sur les effets de la guidance que sur les temps de latence.

Les auteurs soulignent que ces effets persistaient au-delà de la période de traitement.

Lorsque le CDP était administré pendant le phase de problème insoluble (P.P.I.) les auteurs trouvaient à la phase de problème soluble (P.P.S.) des résultats assez contradictoires. Mais les cas où les animaux abandonnaient leurs fixations, les auteurs déterminaient :

- 1) Le temps de différenciation ; nombre de jour nécessaire pour que le rat ait des latences plus longues pour la fenêtre correcte que pour l'incorrecte.
- 2) Le temps de rupture ; nombre de jours nécessaire pour que l'animal saute pour la première fois vers la fenêtre non-fixée,
- 3) Le temps d'apprentissage : nombre de jours précédant une période de 3 jours pendant laquelle les rats sautaient sans erreur vers la fenêtre sombre, désormais toujours déverrouillée.

Or, dans l'ensemble, les animaux qui rompaient leurs fixations ("rupteurs") sous CDP avaient des temps de différenciation et de rupture pratiquement identiques et brefs.

Ensuite il leur fallait une période d'essais et erreurs" avant d'acquérir l'apprentissage. Par contre les animaux "rupteurs" sous chlorpromazine avaient des temps de différenciation, de rupture et d'apprentissage longs, les deux derniers étant pratiquement identiques.

Avec le méprobamate, les résultats étaient intermédiaires. De même la sismo-thérapie entraîne lors de la P.P.S. un apprentissage "latent".

Dans une expérience préliminaire, les auteurs avaient constaté qu'en l'absence de P.P.I. préalable, 5 rats sur 8 traités par le CDP apprenaient à sauter vers la fenêtre correcte (sombre) alors que ce n'était le cas que pour 2 témoins sur 7.

Dans le cours de l'expérience principale, changeant le critère pertinent, les auteurs constataient que deux rats sur 6 apprennent à changer de critère sous CDP, contre aucun parmi les 6 contrôles (différence significative à $P < .10$).

Notons enfin qu'en aucun cas le CDP ne bloquait l'évitement ni n'avait d'action d'excitation générale.

Dans une série d'expériences, FELDMAN (1962, 1964 a et b) et FELDMAN et LEWIS (1962) administrent du CDP soit à la PPI (16 jours), soit à la PPS (20 jours), soit aux deux phases.

Ils constatent qu'en ce qui concernait les fixations, l'administration de CDP à 15 mg/kg les prévient, s'il est donné à la PPI seulement, dans 40% des cas, à la PPI et à la PPS à la fois dans 73% des cas. De plus dans ce dernier cas 45% des 27% restants résolvent encore le problème si on continue pendant 15 jours la PPS sans administration de CDP.

Par contre, administré à la seule PPS, le CDP n'a pas d'effet significatif sur les fixations.

Le DZP est efficace à 5 mg/kg, mais non à 3 mg/kg sur la prévention des fixations.

En ce qui concerne les latences, on constate que, comme dans les expériences de LIBERSON & COLL. (cf. supra) elles sont plus longues, à la PPS, lorsque le rat va sauter vers une fenêtre verrouillée (réponses négatives) que dans le cas contraire (réponses positives); le CDP diminue davantage les latences des réponses positives que des négatives; et aux fortes doses de CDP (supérieures à 36 mg/kg) l'effet sur les réponses incorrectes disparaît. Le DZP à faibles doses (inférieures à 3 mg/kg) n'agit que sur les latences des réponses positives; lorsque la dose augmente, l'effet sur les réponses négatives se manifeste, dépasse l'effet sur les réponses positives et atteint un maximum entre 4,5 et 5,1 mg/kg.

L'effet sur les latences des réponses incorrectes commence quelques minutes après l'injection, décroît et peut même s'inverser vers la deuxième heure. L'effet sur les réponses correctes commence ½ heure à 1 heure plus tard et persiste jusqu'à la fin des six heures et demie de l'expérience.

Expérimentant sur des singes, FELDMAN & GREEN (1966) utilisent un appareillage différent de celui de LASHLEY, mais très analogue dans son principe.

Un singe pouvait passer l'une ou l'autre main à travers deux trous droit et gauche, qu'on pouvait ou non illuminer. Le singe pouvait ainsi atteindre deux boutons. En cas de succès au problème il recevait une récompense alimentaire, en cas d'échec il subissait un choc électrique sur sa queue; de même s'il tardait à presser un des boutons. Ces essais étaient au nombre de 100 par jour; la P.P.I durait 4 jours au delà de la date d'adoption d'un stéréotype.

Sur six sujets, cinq gardèrent une fixation pendant plus de dix jours de P.P.S. et furent désignés comme fixés. Tous sauf un avaient une latence plus faible pour les réponses correctes; l'autre n'acceptait pas les récompenses, sauf lorsqu'il était sous chlórdiazépoxide.

Le CDP (20 mg/kg P.O par jour) s'avéra réduire davantage les latences des réponses correctes que des incorrectes; de plus les premières diminuaient avec le nombre d'essais.

D'autre part, comme d'ailleurs lors des expériences faites sur des rats, le CDP augmentait le nombre de consommations.

Par ailleurs le CDP augmentait le nombre des réponses entre les essais (ces réponses étaient punies).

LEWIS et FELDMAN (1964), après avoir entraîné des rats sur un appareil de LASHLEY, illuminent ou éteignent l'une ou l'autre fenêtre au hasard mais les laissent toutes deux ouvertes (test de préférence).

Après 40 essais, on divisa les animaux en deux groupes, et l'on passa à une Phase de Problème Soluble. L'un des groupes reçut 15 mg/kg de CDP par jour pendant 20 jours (200 jours) l'autre de l'eau distillée. Pendant les 20 jours suivants (200 essais) aucun groupe ne recevait d'injection.

Les rats recevant du CDP persistèrent plus longtemps dans les préférences de la première phase et firent plus d'erreurs que l'autre groupe; 93% des rats non choqués résolurent le problème, alors que 60% de l'autre groupe seulement y parvint.

FELDMAN (1968) rapporte les résultats d'une expérience non publiée au cours de laquelle l'administration de CDP à des rats ayant résolu un problème de discrimination augmenta les latences des réponses, et ceci de façon progressivement croissante.

Dans l'expérience principale relatée dans cet article, deux groupes de rats sont entraînés à la résolution d'un problème de discrimination sur appareil de LASHLEY, mais les jours pairs on punit toutes les réponses des animaux d'un groupe et on récompense toutes celles de ceux de l'autre.

Chacun de ces groupes est subdivisé en deux sous-groupes dont l'un reçoit du CDP (15 mg/kg) les jours pairs. Or les résultats montrèrent que la punition des réponses correctes les jours pairs gênait plus l'apprentissage que la récompense des réponses incorrectes. Le CDP favorisa l'apprentissage du premier groupe alors qu'il ralentissait celui du second.

BROWN, FELDMAN et MOORE (1968), dans une première expérience comparent les résultats, dans un problème de discrimination, de trois groupes de rats.

Aux trois groupes est posé le même problème, en fait double : les jours impairs la porte claire est "correcte", (problème A) les jours pairs c'est la sombre (problème B). L'un des groupes reçoit 15 mg/kg de CDP en I.P. les jours pairs, du sérum physiologique les jours impairs; les animaux du second groupe reçoivent du CDP au hasard; ceux du troisième n'en reçoivent pas.

Dans le groupe 1, 12 animaux sur 20 résolvent les deux problèmes à 100%, 6 résolvent le problème A et n'ont que 50% de bonnes réponses aux problèmes B, 2 ont des réponses stéréotypées, l'un vers la porte sombre, l'autre vers la porte claire.

Au total, les animaux de ce groupe résolvait le problème A à 97%, alors qu'ils résolvait le problème B (celui posé sous CDP) à 77%.

Dans le groupe II, et le groupe III, tous les sujets ont des réponses stéréotypées latéralisées, sauf 2 dans le groupe II et 1 dans le groupe III qui se dirigent vers la porte claire.

La différence d'apprentissage entre le groupe I et chacun des autres groupes était significative à $p < .001$; de même la différence entre les taux de résolution des deux problèmes dans le groupe I. Enfin la latence était significativement plus basse quand les animaux des groupes I et II recevaient du CDP.

Dans une seconde expérience, deux groupes d'animaux se virent poser un problème soluble, basé sur la discrimination porte-claire, porte foncée, l'un des groupes (A) recevant du sérum physiologique I.P. 30 sec. avant les essais, l'autre groupe (B) recevant du CDP (15 mg/kg).

Dans le groupe A, 11 sur 12 sujets résolvait le problème à 100%, le dernier à 50% ; dans le groupe B, les 12 animaux résolvait le problème à 100%

Dans les deux groupes, les animaux résolvait le problème significativement plus vite que le premier groupe (recevant du CDP les jours pairs) de l'expérience précédente; d'autre part le groupe A résolvait le problème significativement plus vite que le groupe B. Mais notons que contrairement aux rats de la première expérience, tous les animaux recevaient ici du CDP résolvait le problème.

Dans un second temps, on testa les animaux sous la condition pharmacologique opposée. A la première séance 9 des 11 animaux du groupe A résolvait à 100%, les deux autres à 90 et 80%. Dans le groupe B, 6 résolvait à 100%, 4 à 90%, 1 à 80%, 1 à 70%. Le déficit des performances entre les deux groupes après le changement de condition médicamenteuse était significatif.

De même dans les 2 groupes les latences augmentaient de façon significative lors de la première séance après le changement (groupe A : passait de 15 à 26,7 sec. en moyenne, groupe B : de 6,3 à 11,5 sec.).

V – CONDITIONNEMENT INSTRUMENTAL CHEZ L'HOMME

Nous terminerons cet exposé en signalant l'unique travail que nous ayions pu relever concernant l'essai des benzodiazépines dans le comportement instrumental chez l'homme. Il s'agissait (COOK, 1964) d'un évitement continu, utilisant des chocs électriques appliqués au bras gauche. Les intervalles S-S et S-R étaient tous deux de 30 secondes; la durée des chocs de 10 secondes, ou jusqu'à l'échappement.

Les produits étaient administrés tout au long du nycthémère. Des doses de chlor-diazépoxide de 20 à 300 milligrammes se révélaient absolument inactives sur l'évitement, malgré un effet sédatif sur l'activité générale.

Il en fut de même de la phénobarbitone et du méprobamate; par contre la chlor-promazine (25 à 75 mg en I.M.) supprimait l'évitement.

CINQUIEME PARTIE

DISCUSSION SUR L'EFFET DES BENZODIAZEPINES SUR LES COMPORTEMENTS INSTRUMENTAUX.

Nous envisagerons les enseignements qu'apporte chaque grand groupe de protocoles avant de confronter ces résultats et de tenter d'en faire la synthèse.

I — PROGRAMME DE RENFORCEMENT POSITIF EN BOITE DE SKINNER

Nous noterons d'abord que lorsque chaque réponse est renforcée le CDP augmente le rythme des réponses de façon beaucoup plus importante qu'il n'augmente la consommation alimentaire. Cependant, c'est presque une tautologie que de dire que tant que les animaux restaient en boîte de SKINNER, ils ne disposaient librement de la nourriture; donc une même augmentation de l'appétit pourrait fort bien expliquer la différence de ces résultats. Notons toutefois que le méprobamate augmentait le taux des réponses sans modifier significativement la consommation de nourriture, et que l'augmentation de l'appétit ne constituait donc peut-être pas, même pour le C D P , une explication suffisante ?

Avec le programme F R on ne constate aucune augmentation indiscutable du taux de réponses dans la mesure où le fait que ce programme n'est pratiquement jamais employé seul gêne l'interprétation des résultats.

Avec le programme VI, les résultats sont assez contradictoires, mais dans l'ensemble une tendance se dégage : pour un même produit et un même protocole, les doses les plus faibles tendent plutôt à augmenter et les plus fortes plutôt à diminuer le rythme des réponses.

Si l'on compare les produits, on remarque que le DZP avait un effet sédatif dès 5 mg/kg IP, et pas d'effet stimulant (contrairement à CDP et OZP) avec une dose moitié moindre. Le programme FI est tantôt employé seul, tantôt alterné avec un autre programme, par exemple FR, qui sert de point de comparaison. DEWS (1965) signale que dans ce cas, les résultats pendant la composante FI sont identiques à ce qu'ils seraient si cette composante était isolée, à condition que les sous-programmes soient signalés par des stimuli extéroceptifs différents. Avec le programme FI, l'effet le plus constant des BDA était un aplatissement de l'histogramme représentatif de la distribution des réponses; autrement dit une rupture de la régulation temporelle. L'autre effet essentiel était une augmentation du nombre des réponses.

Les variations inter-individuelles dans les différentes expériences ne permettent pas de déterminer une dose optimale, par exemple de CDP, même approximative; mais dans l'ensemble pour chaque animal pris séparément cette dose optimale existait bien; même en ce qui concerne la régulation temporelle, ce n'était pas forcément

(RICHELLE et Coll., 1962) la dose la plus forte qui provoquait l'altération la plus grande. Or on aurait pu s'attendre à ce que ce soit pourtant le cas, car la survenue de l'effet sédatif lié à l'augmentation des doses n'a au premier abord pas de raison de jouer sur la répartition des réponses, mais uniquement sur leur taux global. Les auteurs proposaient comme explication l'installation soit d'un phénomène de tolérance, soit d'un "réajustement" aux conditions de l'expérience, mais les travaux des mêmes auteurs plaident contre la première de ces explications (puisque au contraire dans certains cas le phénomène s'accroissait lors de l'administration chronique de CDP) et la seconde ne fait que repousser le problème.

En réalité on peut se demander en premier lieu si la diminution du taux global des réponses n'amenait pas, chez certains sujets, une disparition pratiquement complète de celles survenant au début de chaque intervalle (restées malgré tout les moins nombreuses); les quelques réponses subsistant en fin d'intervalle faisaient tendre alors les rapports fin/début vers l'infini.

Mais surtout il semble qu'il faille considérer que le rythme et la distribution des réponses sont fonction d'au moins trois facteurs différents : la sédation, "l'incitateur" (PIERON) et "l'implication" du sujet vis-à-vis de l'incitateur.

L'incitateur et l'implication peuvent varier indépendamment l'un de l'autre selon les conditions expérimentales ou autre (et notamment avec l'état médicamenteux) et la motivation est à tout moment le résultat de l'implication du sujet dans l'incitateur.

Dans le cas qui nous occupe, on pourrait concevoir qu'à dose élevée de BDA, l'effet sédatif devenant prédominant, et diminuant le rythme global, l'incitateur restant égal ou accru (en raison de l'effet stimulant du CDP sur l'appétit) l'implication ayant atteint un palier relativement bas, la motivation va cependant se stabiliser et entraînerce "réajustement" dont parlent RICHELLE et Coll. (1962).

Quant à l'augmentation même, pour certaines doses, du rythme global des réponses, on peut penser que pour une grande part au moins elle correspond à une augmentation de l'appétit. Mais par ailleurs, il nous semble qu'on peut considérer que le rythme des réponses, lorsque le renforcement n'est pas continu, dépend d'un équilibre entre d'une part la réponse instrumentale, établie par l'apprentissage préalable qui se fait toujours avec un renforcement continu, et entretenue par les récompenses reçues lorsque l'apprentissage est terminé, d'autre part la tendance permanente à l'extinction entraînée par le fait que les réponses en début d'intervalle ne sont pas renforcées. On peut donc penser que cette augmentation du rythme global correspond pour une part à la résistance accrue à l'extinction qu'entraînent les BDA (cf. plus bas).

Lorsqu'on examine les modifications apportées par l'administration de CDP non plus sur le programme FI mais sur le programme DRL, on constate que les mêmes modifications se retrouvent, mais à un moindre degré et pour des doses plus élevées.

RICHELLE et Coll. (1962) proposent comme explication non seulement des modifications de la répartition des réponses mais aussi de leur rythme global une altération de la discrimination temporelle. Cette altération pourrait elle-même être due aux effets bien connus du CDP sur le tonus musculaire.

Il ne nous semble pas qu'une telle altération puisse à elle seule expliquer les faits ni surtout la différence entre les résultats en FI et DRL, que RICHELLE et Coll. soulignent d'ailleurs. En effet, si la discrimination temporelle est seule altérée, on ne voit pas pourquoi les résultats en DRL restent plus proches de la normale qu'en FI, alors même que l'animal, quoique recevant des doses importantes de CDP, reste capable d'évaluer des délais maximum (Programme "DRL limited hold").

On peut donc penser si on nous permet de reprendre cette comparaison, que l'animal n'est pas tant en possession d'une horloge interne (RICHELLE, 1967) qui fonctionne mal, que d'une horloge qu'il ne consulte pas, ou du moins qu'il ne consulte que si on l'y oblige absolument. Remarquons que l'altération de la régulation temporelle en FI ne constitue pas une désadaptation (le nombre de récompenses obtenues n'étant pas diminué) alors que ce serait le contraire en DRL, où cette altération est justement moins marquée. Mais RICHELLE et Coll. (1962) font de plus remarquer que l'augmentation du rythme des réponses en DRL peut être rapprochée d'une résistance à l'extinction (puisque la suppression des récompenses est une conséquence de cette augmentation).

Les résultats des expériences concernant l'extinction des comportements conditionnés à renforcement positif montrent d'ailleurs, on l'a vu, que les BDA ralentissent cette extinction. Les expériences de MARGULES et STEIN (1967) montrent qu'en fait cette résistance à l'extinction entre dans le cadre d'une action plus large, d'une action de désinhibition générale des BDA, (blocage d'un système supprimeur de réponse) puisqu'aussi bien sont supprimées les inhibitions causées sur un comportement opérant par la punition des réponses, par des stimulations cérébrales aversives, par le goût amer de renforcements positifs ou par la satiété. Les auteurs pensent que ces tranquillisants pourraient exercer au moins une partie de leur action en bloquant les efférences du noyau thalamique ventriculomédian. Inversement l'expérience d'OLDS (1966) semble indiquer des effets facilitateurs au contraire sur le "système de récompense hypothalamique".

Le fait que les BDA diminuent tant les possibilités d'inversion du comportement (lorsque le critère pertinent change) que le "transfert négatif" lorsque le premier critère redevient pertinent suggère que là aussi se produit une désimplification. Non plus une désimplification par rapport à l'incitateur (puisque selon les circonstances l'obtention de la récompense peut ou non être facilitée, autrement dit que l'adaptation effective peut être empirée ou améliorée) mais une désimplification par rapport aux conditions qu'impose l'expérimentateur ou plutôt qu'il fait varier, lorsque l'animal reçoit des BDA. Mais aussi nous rapprocherons ces

faits des expériences de dissociation sur lesquelles nous reviendrons, et de la constatation de RICHELLE (1962) à propos de la prolongation de l'effet comportemental du CDP "le comportement modifié par la drogue doit être désappris, l'ancien comportement acquis à nouveau".

L'expérience du "Delayed Matching" fait intervenir les capacités mnésiques (à court terme) de l'animal. Cependant, il faut remarquer que l'insuccès à un essai donné avait deux effets : d'une part la non obtention de la récompense correspondante, d'autre part la diminution du délai imposé à l'essai suivant. On voit que le délai limite était le résultat d'un équilibre établi entre plusieurs facteurs, notamment les capacités mnésiques de l'animal, les motivations et la gêne apportées par le "stress". Peut-être à faible dose les BDA agissaient-elles en diminuant le "stress" alors qu'à forte dose elles agissaient (de façon non spécifique) sur les deux premiers facteurs ? (notons cependant qu'augmentant l'appétit, les BDA ne pourraient diminuer la motivation qu'en agissant sur "l'implication" de l'animal dans sa propre faim ?). On constate en tout cas qu'à faible dose de BDA l'adaptation est améliorée.

II – PROGRAMME SANS RENFORCEMENT

Dans l'expérience de HANSON, au cours du sous-programme sans renforcement, on constate là encore une action non spécifique de désimplication par rapport aux conditions nécessaires du succès de la conduite de pression (le taux étant augmenté par le CDP en l'absence de renforcement); il s'agit en quelque sorte d'une augmentation de la résistance à l'extinction.

III – PROTOCOLES EN BOITE DE SKINNER AVEC RENFORCEMENT NEGATIF

De nombreuses expériences menées sur l'action des BDA sur l'évitement type SIDMAN, on peut retenir que le nombre de chocs reçus est augmenté pour une dose moindre que celle provoquant une diminution du nombre de réponses (qui peuvent même paradoxalement augmenter pour certaines doses et certains dérivés) et surtout que pour celle agissant sur l'échappement. L'irrégularité des réponses était responsable de ce fait; nous pensons qu'on peut le rapprocher de la rupture de la régulation de la distribution des réponses observée avec les protocoles FI et DRL à renforcement positif; que dans ces derniers cas le groupement terminal des réponses était en l'absence de BDA conséquence (pas toujours d'ailleurs nécessaire au succès absolu du comportement) des variables temporelles imposées par l'expérimentateur. Ici, les conditions expérimentales, à l'état normal, imposaient une régularité du rythme de réponses. Lorsque BERNSTEIN et CAÑCRO comparaient l'effet du CDP sur les protocoles avec délai S-S et R-S courts et longs, ils constataient que dans le premier cas se produisait surtout une diminution du nombre de chocs évités, alors que dans le second cas, c'était le rythme des réponses qui était surtout diminué. On peut penser que dans ce cas, la régularité relative du rythme devient moins importante pour l'évitement (la marge de tolérance étant plus large).

Les expériences d'évitement classiques, dans lesquelles pour les tranquillisants en général et les BDA en particulier, l'évitement est beaucoup plus sensible que l'échappement à l'effet médicamenteux (alors que cela n'est pas le cas pour les hypnotiques par exemple) nous permet d'insister encore sur l'interférence de l'effet pharmacologique et de la nature de la motivation dans les modifications comportementales. Dans le cas de l'échappement, "l'incitateur" est si fort qu'il semble qu'aucune désimplication ne pourra réduire la motivation.

Ceci paraît tomber sous le sens. Cependant nous voudrions faire remarquer qu'une autre hypothèse était "à priori" possible : celle d'un effet direct des BDA sur le processus même de conditionnement (on a vu que HEISE et Mc CONNEL (1961) trouvaient dans les résultats de leur expérience sur l'évitement classique avec délai argument pour s'opposer à cette hypothèse).

De l'expérience de COOK et CATANIA (1964) nous retiendrons essentiellement que dans le programme d'échappement à intervalle fixe, lorsque l'intensité du choc est faible, les résultats sont comparables à ceux obtenus en FI avec renforcement positif; par contre lorsque l'intensité augmente, les résultats diffèrent, et nous pensons qu'interviennent alors des phénomènes d' "anxiété diffuse" comparables à ce qui se passe lors de la CER, et sur lesquels nous reviendrons. Mais cette similitude nous incline à penser que la différence des effets de la BDA selon les motivations est au moins en partie, d'origine quantitative. Nous y reviendrons à propos de l'expérience de BARRY et MILLER (1965).

IV — PROGRAMMES CONFLICTUELS

Des expériences à programmes conflictuels, nous pouvons tirer certains résultats d'ensemble : - les BDA, d'une façon générale, augmentent le nombre des réponses pendant les périodes "conflictuelles" alors qu'elles n'augmentent pas ou peu le rythme des réponses lors des périodes non conflictuelles. On peut voir là le résultat soit d'une diminution très importante de la motivation d'évitement passif, soit d'une augmentation très importante de la motivation "appétit" (puisque en période conflictuelle toutes les pressions sont récompensées). Notons que dans l'expérience de SCHECKEL et Mc CONNELL, la seule différence entre les deux périodes est que lors du programme "conflictuel" 10% des réponses sont punies. Deux facteurs nous semblent pouvoir, par ailleurs, être mis en cause : une éventuelle altération de la discrimination d'une part (dans cette dernière expérience chaque période est signalée différemment) ou une diminution de l' "attention" générale aux stimuli extéroceptifs, de l'autre (puisque dans la plupart des autres expériences avec programme conflictuel, seule la phase conflictuelle proprement dite était signalée par un tel stimulus).

Et nous pourrions rapprocher une telle hypothèse de celle concernant la non-attention à l'horloge interne : dans les deux cas l'animal ne prêterait plus "attention" aux indices internes ou externes, lui permettant de "s'adapter à la situation".

En second lieu, (par exemple dans l'expérience de GELLER : 1964) on constate souvent une identité d'action des différentes BDA, à ceci près que le DZP paraît, à doses équivalentes, avoir plus d'effet que l'OZP, et celui-ci plus d'effet que le CDP; et on peut penser que la netteté de la relation dose-effet dans le cas du CDP est due précisément à l'effet plus discret de celui-ci à petites doses - cette constatation d'ailleurs assez générale dans l'ensemble des expériences s'accorde avec la "maniabilité" du produit en clinique par rapport au DZP par exemple .

V — CER

A propos des nombreuses expériences portant sur la CER, il nous faut d'abord remarquer que c'est d'une façon particulière qu'elles entrent dans le cadre de l'effet des BDA sur les conditionnements instrumentaux; la réponse émotionnelle conditionnée est en effet, en elle-même, non instrumentale; et d'ailleurs elle peut-être appliquée à tout comportement, qu'il soit inné, ou qu'il s'agisse d'un réflexe conditionnel de l'un ou l'autre type.

Cependant l'étude de l'influence des BDA sur les perturbations qu'entraîne la CER dans un comportement conditionné revient à étudier l'influence de ces produits sur les perturbations qu'entraîne, dans un tel conditionnement, un type particulier de "stress". Mais un des intérêts que revêt la CER est qu'il s'agit précisément d'un comportement conditionné; autrement dit que l'emploi de ce type de stress permet par différence de limiter l'influence de facteurs tel que le rôle éventuel des BDA sur la mémoire par exemple, ou sur d'autres facteurs du processus de conditionnement.

Les résultats des différents travaux ne forment pas un ensemble cohérent : s'il est clair que les BDA ont tendance à atténuer la CER, certains expérimentateurs trouvent un effet plus net des BDA lorsqu'elles sont administrées lors de l'apprentissage de la CER, d'autres lorsqu'elles sont administrées lors des essais tests.

En réalité il semble que la question est d'autant plus complexe que l'administration de benzodiazépines (ou de certains autres produits) non seulement agit si l'on peut dire d'une façon "pharmacologique classique", mais en plus semble créer un état psychophysiopharmacologique dont la "perception" par l'animal, quelles qu'en soient les voies, semble former un tout avec les conditions expérimentales.

Autrement dit, le seul fait, lors des essais tests, de modifier l'état pharmacologique dans lequel se trouvait le sujet lors de l'apprentissage semble suffire dans certains cas, à diminuer l'effet de la CER. (On peut rapprocher ce fait du problème des stimuli "subreptices" et "parasites" : LE NY, 1969).

Mais même ce phénomène de "dissociation" dont nous aurons l'occasion de reparler ultérieurement, n'est pas constant : c'est ainsi que dans l'expérience de BERGER et STEIN (1969) le Wy 4036 ne réduit fortement le CER que s'il n'est administré qu'avant l'apprentissage, alors que dans celle de TENEN (1967) l'effet sur la CER était plus faible lorsque le CDP était administré à la fois avant l'apprentissage et avant les essais tests.

Il nous semble que ces variations pourraient, au moins en partie, être expliquées par le fait que les variables dépendantes choisies par les expérimentateurs sont sous la dépendance non seulement de la CER mais bien évidemment aussi du conditionnement instrumental lui-même sur lequel, on l'a vu, les BDA sont actives; suivant que, selon l'infinie variation des conditions expérimentales, l'un ou l'autre des deux conditionnements sera davantage atteint, l'effet résultant pourra grandement varier. Même lorsque les expérimentateurs prennent soin de comparer les résultats avec CER de ceux obtenus chez des animaux soumis aux stimuli restés neutres (c'est-à-dire aux stimuli extéroceptifs conditionnels utilisés dans la CER mais, ici, n'ayant jamais été associés à un choc) il n'en reste pas moins que les phénomènes d'interférence, d'inhibition, et d'interaction sur les phénomènes physiologiques sous jacents ne peuvent être totalement éliminés.

Pour terminer, nous voudrions insister sur un point : la CER n'est qu'un moyen d'étudier de façon élective la gêne apportée au conditionnement instrumental par un stress, mais la plupart des expériences, surtout à renforcement négatif, entraînent pour les animaux un certain "stress" sur lequel l'administration de BDA est susceptible d'agir. Ce fait pourrait contribuer à expliquer par exemple l'augmentation des rythmes de réponses, sous l'effet de faibles doses de BDA, dans divers protocoles, skinnériens ou non, où la "CER" n'est pas explicitement envisagée.

VI — PROTOCOLES A RENFORCEMENT POSITIF COMPORTANT UN DEPLACEMENT DE L'ANIMAL

Les techniques expérimentales sont ici multiples; relevons que le CDP diminue semble-t-il la régularité mais non la rapidité de la course dans l'expérience de GLÜCKMAN (1965), améliorerait (WANNER et BÄTTIG, 1965) les performances de course, du moins à faibles doses, et ralentit l'extinction (IWAHARA et Coll.); il diminue l'alternation spontanée (GRANDJEAN et BÄTTIG) qui gêne l'apprentissage et diminue (GACHNOCHI) le nombre et l'étendue des transports de nourriture : autant de cas où l'on constate une meilleure adaptation à la situation si l'on pose bonne adaptation — faible délai avant la consommation. Mais ceci est peut-être quelque peu arbitraire . . .

VII — PROTOCOLES A RENFORCEMENT NEGATIF COMPORTANT UN DEPLACEMENT DE L'ANIMAL

L'expérience de GLÜCKMAN (1965) est particulièrement intéressante en ce qu'elle permet d'insister sur la variabilité des résultats non seulement selon les produits et les doses, mais aussi selon les sujets. C'est ainsi que pour prendre l'exemple du DZP, à dose faible il diminue la durée des chocs et à dose moyenne (10 mg/kg) les augmente; à 10 mg/kg aussi il augmente le nombre des chocs chez deux animaux sur quatre et le diminue chez les deux autres, alors qu'à dose plus faible il a une tendance plus nette à l'augmentation du nombre de chocs.

Pour les autres BDA, les résultats sont comparables.

Il est donc impossible de dire que l'effet des BDA se résume ici au jeu de deux actions, l'une qui serait "sédatrice" à forte dose; l'autre "tranquillisante" à faible dose : il faut aussi supposer qu'il y a plusieurs points d'impact de l'action tranquillisante : pour expliquer que le même produit à faible dose augmente le nombre de chocs (donc diminue l'évitement) et diminue leur durée, (donc améliore l'échappement) et à forte dose ait les effets contraires, il faut semble-t-il supposer trois ou quatre actions "tranquillisantes" autrement dit trois ou quatre modes de "désimplication" par rapport à la motivation : échapper à un choc installé; par rapport à l'évitement d'un choc; par rapport enfin à la réaction émotionnelle diffuse que la situation provoque chez l'animal. (Voir à propos de la discussion de la nature de ces états et de leur relation avec les états de "peur" et d' "anxiété" chez l'homme (DELAY, 1961) l'article de BOISSIER et SIMON : 1969).

Comme dans la CER, on peut penser que cette réaction émotionnelle diffuse va inhiber l'animal et que l'un des points d'impact des BDA peut être de lever cette inhibition.

Parmi les autres résultats de ce chapitre, relevons que les BDA diminuent la vitesse d'apprentissage de l'échappement et la vitesse de fuite. Elles semblent induire un état psycho-physio-pharmacologique pouvant être reconnu dans certains cas, comme indice, correspondant à telle ou telle direction de fuite, par des rats, avec une spécificité plus ou moins grande.

Elles diminuent davantage (les vitesses de courses, dont par postulat, les motivations ayant été égalées) les vitesses des conduites d'échappement et d'approche que celle d'évitement, Ceci paraît confirmer la nature au moins en partie quantitative de la plus grande sensibilité des conduites d'évitement à l'action des BDA en boîtes de SKINNER. (cf. supra).

Les BDA diminuent l'évitement plus que la discrimination (HUGUES et Coll. 1963). La discrimination s'altère parallèlement aux doses des BDA lorsque l'animal subit des chocs (MORPURGO, 1965).

Lors de l'évitement passif, les BDA provoquent des réponses paradoxales, plus nombreuses chez les animaux les plus actifs.

Cette évidence de l'interférence, dans le cas de l'évitement passif, entre comportement appris et instinctif (le second étant désinhibé au détriment du premier sous l'effet des BDA) est une des raisons qui, nous semble-t-il, font que l'on ne peut mettre le "conditionnement de l'immobilité" sur le même plan que le conditionnement instrumental (BLANCHETEAU 1968-1969).

Cet effet de désinhibition du comportement instinctif au profit du comportement appris est particulièrement net avec le test des 4 plaques de (ARON-SAMUEL, 1970).

Enfin, (KAMANO et ARP, 1964; SACHS et Coll. 1966) le CDP semble pouvoir dans certains cas accélérer l'établissement du conditionnement, dans d'autres cas diminuer sa rétention et sa résistance à l'extinction - on pourrait supposer qu'il s'agit, dans le premier cas, de désimplication par rapport aux facteurs non spécifiques ("anxiété diffuse"), par rapport aux facteurs spécifiques dans le deuxième cas. Là encore d'autre part, le CDP entraîne un phénomène de "dissociation" s'il est reçu à la phase d'établissement du conditionnement.

VIII — LE PROBLEME DES FIXATIONS ET LES PROBLEMES ANNEXES.

On sait que même les plus "réductionnistes" des diverses conceptions de la pathogénie des névroses expérimentales (cf. HUNT, 1961), admettent la nécessité soit de l'existence d'une situation conflictuelle, soit d'une stimulation aversive agissant chez un animal confiné. Rappelons à ce propos que les BDA diminuent l'inhibition comportementale qu'entraîne précisément un programme conflictuel, et d'autre part, pour certains auteurs, l'agressivité entraînée, chez la souris notamment, par l'isolement. Notons cependant que des expériences de LAUENER (1963) sur la CER, il ressort que les effets inhibiteurs des BDA sur cette CER ne persistent que pendant leur administration. Remarquons que la CER, d'une part, diminue "l'adaptation" à la situation, et d'autre part que les facteurs stressants (Stimulus Inconditionnel) continuent à agir après la fin de l'administration des BDA.

Quoiqu'il en soit, de l'ensemble des expériences relatées à ce chapitre, se dégagent les grands traits suivants :

- a) administré à la Phase de Problème Insoluble, c'est-à-dire à la phase de constitution de la névrose expérimentale, les BDA peuvent souvent prévenir celles-ci,
- b) cet effet est encore plus important si le produit est également administré à la Phase de Problème Soluble (PPS).
- c) administré à cette seule PPS, les BDA ne font pas disparaître les fixations mais réduisent les latences. L'effet sur les latences des réponses "correctes" et "incorrectes" n'est pas identique. Il prédomine pour les unes et les autres selon les produits, les doses, et le moment de l'administration.

Notons que les autres tranquillisants ont plutôt tendance à élever la latence des réponses; (FELDMAN, 1964); il s'agit donc là d'un effet spécifique des BDA que FELDMAN attribue à une diminution de toutes les sortes de "peurs" (spécifiques et non spécifiques) et non seulement de la crainte du choc comme avec les autres tranquillisants. Ainsi peut jouer un plus grand rôle la motivation positive (d'approche). En tout état de cause cette "désimplication" par rapport aux incitateurs négatifs entraîne une meilleure adaptation à la situation.

- d) les BDA favorisent cependant la disparition des fixations par la "guidance (manuelle) forcée".

e) lorsque la PPS succède non à une PPI mais à une phase où toute réponse est récompensée, le CDP rend plus difficile la solution du problème.

f) comme on l'a vu ailleurs, le CDP peut être reconnu comme "Indice Pertinent" dans les expériences sur appareils de LASHLEY.

g) on peut constater un phénomène de dissociation.

Revenons sur certains points :

— l'effet sur les latences, différent selon qu'il s'agit de la réponse correcte ou incorrecte, montre que quoiqu'incapable de résoudre le problème en pratique, l'animal différencie cependant la "bonne" de la "mauvaise" réponse; plutôt que de comparer à ce propos les névroses expérimentales aux névroses humaines, on peut penser que s'ajoute à l'effet des conditionnements contradictoires provoquant la névrose expérimentale (comportement qui se pérennise du fait même qu'il aboutit à un échec et s'entretient par l'échec) un conditionnement supplémentaire provoqué par le Stimulus Conditionnel pertinent - celui signalant la fenêtre correcte ou celui signalant la fenêtre incorrecte - de la PPS.

Dans trois articles capitaux, FELDMAN (1964 a et b, 1968) analyse les "drives" autrement dit les facteurs motivationnels, ou mobiles, entrant en jeu dans la formation des névroses expérimentales; il montre que l'action du CDP sur la prévention des fixations se fait essentiellement par l'intermédiaire du degré des "drives" négatifs. Citons-le à nouveau : "It is proposed that these drugs of the benzodiazepine class exert their effects by reducing an animal's involvement with negative incentives".

Autrement dit il s'agit de désimplication de l'animal; nous pensons avoir montré précédemment que la désimplication est en fait un phénomène général dans l'action des BDA; celle-ci en est un cas particulier.

Afin d'apprécier le rôle que joue cette "désimplication" - notamment vis-à-vis des incitateurs négatifs - par rapport à l'adaptation à la situation, comparons les résultats de l'administration de BDA dans les expériences entraînant une névrose expérimentale et, par exemple, celle de KAMANO et ARP (1964), en boîte compartimentée.

Dans cette dernière expérience, le CDP n'était efficace qu'à la phase d'extinction du comportement d'évitement conditionné (donc lorsque le comportement était devenu inadapté); il diminuait alors la résistance à l'extinction. Par contre, le même produit n'est efficace qu'à la phase d'établissement de la névrose expérimentale : là encore il a un rôle favorable sur l'adaptation.

IX — PHENOMENES DE TRANSFERT, DE DISSOCIATION, DE TOLERANCES.

Les phénomènes de transfert et de dissociation ont été rencontrés à plusieurs reprises dans les articles que nous avons rappelé. L'exemple le plus saisissant de transfert nous semble être la "prévention" des fixations par les BDA (en fait les fixations se

constituent mais sans pour autant être définitives) : en effet dans ce cas, non seulement le produit administré dans une première phase manifeste son action lors d'une phase ultérieure, mais encore il a dans ces conditions une action bien plus importante, quantitativement et qualitativement, que celle qu'il aurait s'il était administré à cette seconde phase seule.

"Concernant le transfert au-delà du traitement, la question principale est de saisir pourquoi des comportements installés en présence de certaines drogues se maintiennent, alors qu'en présence d'autres drogues ils ne survivent pas au traitement. Il semble que soient étroitement enchevêtrés les facteurs pharmacologiques et les facteurs comportementaux, mais la nature de leurs relations est loin d'être claire" (RICHELLE, 1968).

FELDMAN (1964, 1968) semble attribuer, tant dans les phénomènes de prévention des fixations que de dissociation, le rôle majeur aux facteurs comportementaux (notamment réduction des effets des incitateurs inversifs : "negative incentives"). De même SACHS et Coll. (1966) donnent un grand rôle à l'effet médicamenteux sur l'attention prêtée à des stimuli nouveaux. OVERTON (1966) est d'un avis semblable et propose deux "modèles" neurophysiologiques concurrents pouvant expliquer la dissociation : les produits pharmacologiques pourraient agir directement sur les centres nerveux et les connexions synaptiques fonctionnelles impliquées dans l'apprentissage; ou encore l'action pourrait être indirecte à partir de centres nerveux telle la formation réticulée, non spécifique, mais contrôlant les centres spécifiques.

Par ailleurs, LIBERSON et Coll. (1963), insistent sur la façon (facilitation de l'apprentissage par essais et erreurs) dont se brisent les fixations.

Pourtant dans un article récent (1968) BROWN, FELDMAN et MOORE proposent aux phénomènes de "discrimination" entre deux états médicamenteux une autre explication que la "dissociation" (au sens étroit du mot), qu'ils définissent par l'absence de "transfert" entre deux états d'apprentissage médicamenteux : ils proposent l'existence de "critères internes" que susciteraient les produits pharmacologiques.

Les travaux de HARRIS et Coll. (1968) sur l'auto-administration de BDA comme fonction du conditionnement s'accordent avec une telle hypothèse; il en est de même de la constatation que nous mêmes avons pu faire (GACHNOCHI, 1969) de la répugnance que manifestaient certains animaux à absorber des aliments contenant du CDP, non lors de la première administration mais de la deuxième, voire plus tardivement. Tous ces faits donnent à penser que des phénomènes "cognitifs" peuvent être en relation avec le phénomène de "dissociation" (au sens large et descriptif et non au sens explicatif).

Soulignons quelques autres points :

- les relations entre "dissociation" et "amnésie" (cf. BERGER et STEIN, 1968) ;
- il n'y a pas contradiction entre l'inhibition du phénomène de "transfert" que

représente la "dissociation" (BROWN et Coll., OVERTON, 1968), et le transfert "d'effet" provoqué par les BDA, comme l'entend RICHELLE, 1968 (persistance des effets comportementaux d'une substance au-delà du traitement):

— au contraire, dans la prévention des névroses expérimentales par exemple on peut penser que le "transfert" des effets comportementaux est dû à l'absence de "transfert" de "l'apprentissage névrosant" effectué sous BDA;

— "l'effet de tolérance" (croisé ou non) pourrait s'expliquer par des mécanismes intéressant des variables comportementales du même ordre (ici: DEWS, 1962; RICHELLE, 1968, réajustement de l'organisme, disparition des phénomènes de "nouveau" que celles qu'on peut envisager pour les effets de "dissociation"; la plus ou moins grande "implication" de l'organisme par rapport aux stimuli extéroceptifs (voire intéroceptifs) constituant des critères pertinents pourrait jouer un rôle dans tous ces cas (de même que dans les phénomènes de "sevrage") ?

10) Chez l'Homme

Dans l'unique expérience d'essai chez l'homme des BDA dans un conditionnement instrumental, il s'agissait de renforcements négatifs par chocs électriques. Le résultat était négatif; on sait pourtant l'intérêt de cette méthode en psychopharmacologie (LINDSLEY 1962, PICHOT et AGATHON, 1964). En réalité on peut penser que chez l'homme tout renforcement trop important (tel qu'un renforcement négatif douloureux) sera peu sensible à l'effet des médicaments, en raison notamment de l'existence du "second système de signalisation": c'est pourquoi les renforcements devraient soit être positifs, (LINDSLEY, 1956) soit négatifs mais non douloureux (AGATHON et ROUSSEL, 1968) voire purement intellectuels (WEINER, 1962-, 1963). Ou encore devrait-on étudier de préférence l'effet des drogues sur l'établissement du conditionnement ?

SIXIEME PARTIE

DISCUSSION GENERALE

Nous voudrions maintenant examiner de façon rapide et synthétique en quoi peut consister cette "désimplication" que nous avons évoquée à plusieurs reprises; par rapport à quoi elle peut se produire, et si l'on peut effectivement ramener à une "désimplication" un grand nombre des effets spécifiques des benzodiazépines.

Dans les tests psychologiques, on a vu que cette désimplication semblait s'effectuer essentiellement par rapport à des conditions imposées par le protocole mais qui sont susceptibles d'être considérées comme "accessoires". Les scores pouvaient selon les cas être meilleurs ou pires, mais l'on ne pouvait parler d'altération des fonctions intellectuelles supérieures. L'action "anxiolytique" ne pouvait par ailleurs suffire à expliquer les modifications survenues dans les résultats de ces tests.

Chez l'animal, nous avons rencontré un très grand nombre d'actions différentes, mais en définitive nous avons vu qu'elles pouvaient dans l'ensemble soit se ramener à une désimplication par rapport aux incitateurs, essentiellement négatifs, diminuant ainsi la motivation proprement dite, soit à une désimplication de l'animal de certaines conditions imposées par l'expérimentateur et différents de la motivation : qu'il s'agisse des conditions qui entraînent une névrose expérimentale (frustration, conflit, punition, isolement); ou qu'il s'agisse des conditions mêmes du succès d'une conduite (par exemple dans des programmes imposant le respect des conditions temporelles).

Quoiqu'il en soit, nous avons vu qu'il pouvait être particulièrement difficile de distinguer cette désimplication vis-à-vis des "conditions imposées" d'une baisse de motivation ou d'altération des possibilités de discrimination (qui dans l'ensemble ne paraissait cependant pas altérées de façon prédominante).

Dans d'autres cas au contraire, (augmentation de vitesse des rats dans une allée) on pouvait évoquer soit une augmentation de la motivation, soit une désimplication par rapport à celles des conditions ralentissant la course qu'on peut penser agir de façon "subjective" : par exemple début de parcours, premiers essais d'une séance, alors qu'il n'y avait pas d'action sur la vitesse lorsque la variable indépendante était purement physique (vent).

Ainsi avons-nous pu constater que dans certains cas, l'effet des benzodiazépines se traduisait par un ralentissement et alors on ne peut que se demander s'il ne s'agit pas d'un effet non spécifique, sédatif; dans d'autres cas, se produisait une augmentation du rythme ou de la rapidité des réponses. De même tantôt, dans une optique finaliste, on pouvait considérer l'adaptation comme meilleure (c'est-à-dire que l'animal obtenait plus facilement les renforcements proposés) - tantôt comme pire.

Mais cette adaptation était particulièrement améliorée dans le cas de réactions émotives engendrées par les conflits ou un renforcement négatif entrainé en jeu (FRAISSE, 1968); ou dans les réactions émotives non spécifiques (CER par exemple) engendrées par un réflexe conditionnel dans lequel le stimulus inconditionnel provoquait la peur (cf. BOISSIER et SIMON, 1969).

Mais sous ce terme de désimplification, nous pensons qu'on peut rassembler aussi bon nombre de faits qui sortent du cadre des expériences que nous avons rappelées.

Cliniquement, nous avons vu que les BDA ne résument pas leur effet à l'action "tranquillisante anxiolytique" (PICHOT, 1963) isolée qui serait l'apanage d'un tranquilisant mineur idéal.

Les phénomènes de "toxicité comportementale" (DI MASCIO et SHADER, 1968), ainsi que les réactions d'euphorie, d'excitation, les réactions, rares d'ailleurs, d'agitation, d'hyperactivité, d'insomnie paradoxale (BAN), les "rêves bizarres" et les cauchemars (GREENBURY, 1967; STANFIELD, 1963), voire les réactions suicidaires, les effets sur la libido peuvent être considérés, nous semble-t-il, comme une désimplification par rapport aux contraintes, à la réalité, aux dangers, aux censures, à l'instinct de conservation, à l'instinct sexuel ou à l'opposé, à l'angoisse elle-même liée à l'inhibition sexuelle (FREUD).

Dans la même perspective on pourrait rapprocher les effets nets sur les névroses d'angoisse, phobiques, sur les manifestations et maladies psychosomatiques de la désimplification par rapport aux "incitateurs aversifs" (observée par exemple, avec les expériences sur la CER), sur les psychoses l'effet peut être moins favorable, voire dans quelques cas nocif (développement de sentiments de dépersonnalisation, d'hallucinations : BAN) : on pourrait penser que les BDA favorisent dans ces cas la "perte de contact avec la réalité" (EY et Coll. 1967 MINKOWSKI)

Les expériences de MARGULES et STEIN (1967) montrent que l'augmentation de la consommation alimentaire par les BDA est un phénomène très parallèle à la désimplification de l'animal par rapport à l'incitateur négatif dans un programme conflictuel.

Ne pourrait-on aussi penser que la diminution de l'agressivité, les effets d'appriivoisement, la diminution des conséquences du "stress", chez l'homme les effets sur les affections psychosomatiques sont dus au fait que le sujet est soustrait par les BDA à une partie de l'"information" instinctuelle ou extéroceptive ? - et que c'est encore le cas pour l'effet des BDA sur les réflexes pavloviens classiques ? Dans ce dernier cas il y a pourrait-on dire, entre la réaction et l'obtention du renforcement, séquence sans conséquence, contrairement à ce qui se passe dans le conditionnement instrumental, et ceci pourrait expliquer que les doses actives soient plus fortes pour les conditionnements du premier type.

On pourrait d'ailleurs à ce propos, évoquer une dissociation entre vie de relation et vie végétative qui consisterait en une suppression de passage d'information vers les centres autonomes .

Sans qu'il s'agisse probablement d'un phénomène univoque, il semble donc sur le plan comportemental se manifester une prise de distance du sujet, par rapport aux informations qu'il reçoit.

Ainsi lorsqu'il s'agit de désimplication par rapport à une motivation, nous pensons pouvoir nous référer à la représentation graphique que donne N.E. MILLER (1966) de la dynamique d'un conflit d'approche-évitement. Quelle que soit l'importance de l'incitateur, il ne suffit à lui seul à donner sa dimension à la motivation, qui dépend aussi de la distance du sujet à cet incitateur.

On peut penser que les BDA, en quelque sorte, produisent par rapport à ces incitateurs - voire par rapport aux circonstances de façon générale un "éloignement fictif" que nous appelons désimplication.

Quelle qu'en soit la nature, il est certain que cette désimplication n'est pas un phénomène simple, et qu'elle n'agit pas avec une intensité égale sur tous les facteurs psychologiques qu'elle touche. Sa traduction peut être diverse : on a vu qu'elle peut entraîner une augmentation ou une diminution de l'activité; l'effet sur les incitateurs négatifs semblent, ainsi que l'a relevé FELDMAN, être très important alors qu'il ne semble pas en aller de même de celui sur les incitateurs positifs.

L'attention spécifique à la tâche paraît dans l'ensemble accrue, par rapport du moins à l'attention non spécifique (aux stimuli extéroceptifs), ce qui permet au sujet de se dégager de l'aspect stressant d'une situation.

Ainsi, selon les cas, selon le point de vue auquel on se place, la désimplication peut correspondre à une diminution ou au contraire à une augmentation de la motivation apparente (par exemple appétit dans la mesure où la satiété n'est plus inhibante sur le comportement alimentaire), à une diminution ou à une augmentation de l'attention, etc

A cette multiplicité, à cette complexité d'action, que soulignent BOISSIER (1961) et, dans leurs revues, COOK et KELLEHER (1962); RICHELLE (1963), COOK et CATANIA (1964); DEWS (1964); COOK (1965); BARRY et BUCKLEY (1966); DALLEMAGNE et Coll. (1967); RICHELLE (1968); BOISSIER et SIMON (1969), (voir aussi ZBINDEN et Coll.; RANDALL et Coll.), il est difficile de croire que puisse correspondre une action neuro-physiologique unique. CARDO (1961) a par exemple montré le rôle de différentes formations cérébrales, notamment hypothalamus et substance réticulaire dans le conditionnement.

On sait d'ailleurs que les contrôles de certains comportements spécifiques, comme la réaction à la douleur (CHARPENTIER, 1967) sont en fait des sommations de réactions dissociables, elles-mêmes sous la dépendance de centres nerveux différents, sensibles à des agents pharmacologiques différents (CHARPENTIER, 1961, 1966). (Voir aussi STEIN, 1968 pour les corrélations chimiques et neurophysiologiques des comportements conflictuels).

Ainsi existent en particulier une vigilance de base, adrénergique, réticulaire (SOULAIRAC et Coll., 1967), et une vigilance affective, cholinergique, rhinencéphalique. Par ailleurs le cortex est indispensable à l'accomplissement d'une réaction de défense coordonnée et finalisée; le thalamus diffus et le cortex ont un rôle d'inhibition réciproque.

On a vu le rôle modéré que les BDA semblent avoir sur la substance réticulaire (SOULAIRAC et Coll., 1965 ; SCHALLEK et KUEHN, 1965) alors que l'action pourrait être plus importante sur le rhinencéphale (BAN), (rapprochons à propos des effets des BDA sur l'appétit les perturbations du comportement provoquées par les lésions du noyau amygdalien : SOULAIRAC, 1958).

Par ailleurs une action au niveau cortical est prouvée du fait notamment de l'effet ralentissant sur l'activité électrique spontanée ou sur l'irritabilité produite par des lésions septales (BAN).

On pourrait ainsi concevoir (SOULAIRAC, 1970) que certains effets comportementaux de ces produits s'expliquent par leurs différences d'action sur les quatre formations dont nous venons de parler : substance réticulée, rhinencéphale, thalamus diffus et cortex.

Des différences quantitatives de sensibilité de ces formations à l'effet des différentes benzodiazépines pourraient peut être expliquer les différences qualitatives des actions globales de ces produits - différences d'ailleurs relatives, puisque même le nitrazépam semble agir par réduction de l'activité émotionnelle, par dépression rhinencéphalique.

Nous voudrions, pour finir, évoquer quelques problèmes :

— la mémoire intervient évidemment dans toute expérience de conditionnement mais c'est dans des expériences telles que celles concernant le transfert, la dissociation, l'extinction ou l'établissement d'un conditionnement, qu'il semble le plus difficile de séparer des effets sur la mémoire (à long terme notamment) d'effets plus spécifiques, d'autant que l'hippocampe, qui représente, on l'a vu, un site d'action privilégiée des BDA, joue un rôle essentiel dans les mécanismes mnésiques . . . comme dans les processus de motivation (cf. KARLI, 1968).

Notons, toutefois que des expériences telles que celles de "Delayed Matching" semblent montrer que, du moins à doses modérées, les BDA n'alternent pas la mémoire à court terme.

Par ailleurs, le CDP peut faciliter la remémoration d'expériences traumatisantes anciennes "refoulées" (WIKLER, 1957; F.FELDMAN, 1967).

— Les BDA sont actives tant sur les comportements acquis que sur certains comportements instinctifs. Ceci n'est d'ailleurs en soi pas paradoxal, il n'y a pas de hiatus entre ces deux sortes de comportements (cf. EY, 1964, GUILLAUME, 1968).

— Le fait que dans les expériences sur appareil type LASHLEY, les BDA soient dans certains cas néfastes à la résolution d'un problème lorsque celui-ci est soluble alors qu'elles préviennent la constitution de névrose expérimentale lorsqu'il est insoluble, (de même que la prévention dans certains cas de troubles psychosomatiques par les BDA) pourrait incliner à penser que l'administration de ces produits à des sujets sains devrait être plutôt évité dans le cas où le sujet doit prendre une décision, et être réservée aux situations effectivement conflictuelles, notablement stressantes, et n'exigeant pas de la part du sujet de décision immédiate.

Mais dans ces conditions, elles pourraient avoir un rôle favorable non seulement dans l'immédiat, mais sur la prévention des conséquences éventuelles de ces situation (névroses actuelles"; réactions névrotiques aiguës; névroses de guerre . . .)

— Il paraît néanmoins très aventureux de vouloir faire un rapprochement trop étroit entre la pathologie humaine et les "névroses expérimentales" et autres comportements animaux; cf. MASSERMANN, 1953; EY, 1964; AULAGNIER, 1964; LANTERI - LAURA, 1964; ASTRUP, 1965); à plus forte raison, entre les effets des BDA sur les unes et les autres.

Il nous paraît plus intéressant de souligner, comme le fait MILLER (1966) que les phénomènes de "dissociation" (c'est à dire d'absence de "transfert" entre états médicamenteux) peuvent expliquer certaines rechutes à l'arrêt de la thérapeutique et que cela est un argument de plus pour combiner la psychothérapie à l'utilisation des drogues psychotropes.

CONCLUSIONS

Le terme de "tranquillisant" convient aux benzodiazépines en ce que leur effet le plus habituel est de "tranquilliser" les sujets anxieux. Mais l'on ne saurait entendre ainsi que ces produits ont pour effet primitif d'être des calmants, des sédatifs : d'une part c'est loin d'être toujours le cas en clinique, où peuvent se manifester des effets désinhibiteurs sur l'activité, lors de névroses obsessionnelles par exemple, et parfois des effets paradoxaux tels qu'euphorie, excitation, irritabilité, voire émergence d'idées d'autolyse; d'autre part ce ne serait pas ainsi rendre compte de leurs effets sur des comportements tels que la passation de tests d'efficiences chez l'homme, ou les conditionnements instrumentaux chez l'animal.

Nous avons tenté, en parcourant la littérature consacrée aux effets des benzodiazépines sur ces comportements qui ont pour point commun de répondre à une finalité au moins en partie contrôlée par l'expérimentateur, d'approcher les modalités d'action de ces produits.

Certes à doses importantes, ils ont toujours un effet inhibiteur sur tous les comportements; mais il s'agit surtout alors d'effets de relaxation musculaire, ou d'incoordination motrice, ou de sédation générale, peu spécifiques.

Lorsque ces produits sont utilisés à doses plus modérées, nous ne pouvons nous contenter, pour caractériser leur action sur les comportements précis que nous avons envisagés, d'utiliser le terme d' "anxiolytiques". En effet il ne parvient à rendre compte (même utilisé en un sens purement opératoire) de la diversité, l'intensité, la hiérarchie, les circonstances, des modifications que l'on constate chez l'animal, et il ne décrit pas non plus l'intimité des phénomènes qui surviennent dans les expériences sur l'homme.

Et nous sommes conduits, si nous voulons disposer d'un mot pouvant résumer l'ensemble des constatations des auteurs que nous avons cités (mais est-ce possible?) à utiliser le terme de "désimplication", en entendant par là la disparition de la subordination d'une conduite à certaines conditions, présentes ou passées, imposées par l'expérimentateur.

Cette désimplication, d'une part, va parfois dans le sens d'une meilleure adaptation à la situation; d'autre part, il ne s'agit pas toujours d'une désimplication par rapport aux motivations, quoiqu'il semble que ce soit souvent le cas, notamment vis-à-vis des "incitateurs" aversifs. Souvent il s'agit de désimplication par rapport aux conditions mêmes du succès d'une conduite, des facteurs qui la gênent mais aussi des conséquences de son échec; et il semble ainsi parfois se produire une disparition de la subordination d'une conduite à sa finalité, ou encore une disparition de certaines des conséquences (quelquefois néfastes) de cette subordination.

Mais il faut alors admettre, pour pouvoir espérer comprendre les résultats variables et parfois apparemment contradictoires entre eux que l'on rencontre en changeant de procédure, de paramètres, de dérivé benzodiazépinique ou de dose, que les sensibilités de chacune de ces motivations et conditions à l'action médicamenteuse sont très diverses.

De plus, les interactions entre ces facteurs pourraient jouer un tel rôle que l'établissement d'une hiérarchie, tant entre les possibilités de désimplication qu'offrent les différentes benzodiazépines qu'entre leurs points d'impact sur les comportements serait, sinon impossible, du moins extrêmement difficile. Peut-être pourrait-on prévoir que l'utilisation de méthodes perfectionnées d'analyse telles que celles que nous proposent les ordinateurs non seulement fera progresser de tels problèmes pharmacologiques mais encore nous aidera à tirer, de l'utilisation des produits psychotropes, des enseignements nouveaux sur les comportements eux-mêmes ?

Vu le Président de Thèse :

P. PICHOT

Vu le Doyen de la Faculté :

G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

AGATHON (M.), ROUSSEL (A.) — Une réalisation d'unité de conditionnement opérant destinée à la recherche comportementale chez l'homme. *Rev. Psychol. appl.*, 1968, 18, 129-146.

ARON-SAMUEL (C.) — *D'un test pharmacologique utilisable pour la sélection de tranquillisants*. Thèse Méd., Paris, 1970.

ARRIGO (A.), JANN (G.), TONALI (P.) — Some aspects of the action of Valium and of Librium on the electrical activity of the rabbit brain. *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1965, 154, 364 - 373.

ASTRUP (C.) — *Pavlovian Psychiatry, A New Synthesis*. Charles C. Thomas Publ., Springfield, 1965.

AULAGNIER (P.) — La névrose expérimentale dans l'Ecole Américaine, pp 217-229 dans : Brion (A.), EY (H.), *Psychiatrie Animale*. Desclée de Brouwer, Paris, 1964.

BAGDON (R.E.), DE SILVA (J.A.F.) — The marmoset as an experimental animal in toxicology. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 1965, 7, 478-504.

BAINBRIDGE (J.G.) — The effect of psychotropic drugs on food reinforced behaviour and on food consumption. *Psychopharmacol.* (Berl.), 1968, 12, 204-213.

BAN (T.) — *Psychopharmacology*. Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1969.

BARRETT (J.E.), Di Mascio (A.) — Comparative effects on anxiety of the "minor tranquilizers" in "high" and "low" anxious student volunteers, *Dis. nerv. Syst.*, 1966, 27, 483-486.

BARRY (H.), BUCKLEY (J.P.) — Drug effects on animal performance and the stress syndrome. *J. pharm. Sci.*, 1966, 55, 1159-1183.

BARRY (H.), MILLER (N.E.) — Comparison of drug effects on approach, avoidance, end escape motivation. *J. comp. physiol. Psychol.*, 1965, 59, 18-24.

BASTIAN (J.W.) — Classification of CNS drugs in a mouse screening battery. *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1961, 133, 347-364.

BECCARI (E.), MOLINENGO (L.) — Pharmacology of the multiple concurrent motivations, pp 195-204 dans : Mikhel'son (Ya), Longo (V.G.), Votava (Z.), *Pharmacology of Conditioning, Learning and Retention*. Pergamon Press, Oxford, 1965.

BELIN (J.) — Etude clinique d'un nouvel anxiolytique, le 4306 CB en pratique médicale courante. *Lyon méd.*, 1968, 219, 119-124.

BERGER (B.D.), MARGULES (D.L.), STEIN (L.) -- Prevention of learning of a fear response by oxazepam and scopolamine. *Amer. Psychol.*, 1967, 22, 492.

BERGER (B.D.), STEIN (L.) — One-way amnesia for fear learned under scopolamine and benzodiazepines. *Communication à l'Eastern. Psychological Association Meeting*, 1968.

BERGER (B.D.), STEIN (L.) — Asymmetrical dissociation of learning between scopolamine and Wy 4036, a new benzodiazepine Tranquilizer. *Psychopharmacol.* (Berl.), 1969, 14, 351-358.

BERNSTEIN (B.M.), CANCRO (L.P.) — The effect of two temporal variables of avoidance conditioning on drug-behavior interaction. *Psychopharmacol.* (Berl.), 1962, 3, 105-113.

BERNSTEIN (M.E.), HUGUES (F.W.) FORNEY (R.B.) — The influence of a new chlórdiazepoxide analogue on human mental and motor performance. *J. clin. Pharmacol.*, 1967, 7, 330-335.

BESSER (G.M.), STEINBERG (H.) — L'interaction du chlórdiazépoxide et du dexamphétamine chez l'homme. *Thérapie*, 1967, 22, 977-990.

BIGNAMI (G.), GATTI (G.L.) — Analysis of drug effects on multiple fixed ratio 33 - fixed interval 5 min in pigeons. *Psychopharmacol.* (Berl.), 1969, 15, 310-332.

BLANCHETEAU (M.) — Attitude comparative et méthode expérimentale en psychologie animale. *Bull. Psychol.*, 1968-69, 22, 726-735.

BLYTH (S.), MARRIOTT (A.S.), RUSSELL (I.S.) — Analytic methods for the study of drug effects on avoidance conditioning in the rat. *Brit. J. Pharmacol.*, 1968, 34, 214-215.

BOFF (E.), HEISE (G.A.) — Attenuation of tetrabenazine "reversal" by chlórdiazepoxide hydrochloride. *Fed. Proc.*, 1963, 22, 510.

BOISSER (J.R.) — L'apport de la pharmacologie expérimentale à l'étude des neuroleptiques et des tranquillisants. *Actual. J. Pharmacol.*, 1959, 12, 1-69.

BOISSIER (J.R.) — Expertise pharmacologique des substances psychotropes. *L'Encéphale*, 1961, 50, 340-359.

BOISSIER (J.R.), SIMON (P.) — Psychopharmacologie expérimentale et prévision de l'activité des substances psychotropes, pp 100-117 dans : Freyhan (F.A.), Petrilowitsch (N.), Pichot (P.), *Psychopharmacologie clinique, Probl. act. pharmacopsychiat. Vol. 1*, Karger, Basel - New York, 1968.

BOISSIER (J.R.), SIMON (P.) — Evaluation of experimental techniques in the psychopharmacology of emotion. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1969, 159, 898-914.

BOISSIER (J.R.), SIMON (P.), LWOFF (J.M.) — Sur une action paradoxale du chlórdiazépoxide (Librium). *Thérapie*, 1963, 18, 1247-1256.

BOISSIER (J.R.), SIMON (P.), LWOFF (J.M.) — L'utilisation d'une réaction particulière de la souris (Méthode de la planche à trous) pour l'étude des médicaments psychotropes. *Thérapie*, 1964, 19, 571-589.

BOISSIER (J.R.), SIMON (P.), LWOFF (J.M.), GIUDICELLI (J.F.) — Modification de l'épreuve de l'évasion. Application à l'étude des substances psychotropes. *Thérapie*, 1965, 20, 895-905.

BOURDIER (G.) — Tests d'intelligence et d'aptitude, pp 37.180 C 30 dans : EY (H.), *Psychiatrie. Encyclopédie Médico Chirurgicale*, Paris, 1963.

BRIMER (A), SCHNIEDEN (H.), SIMON (A.) — The effect of chlorpromazine and chlordiazepoxide on cognitive functioning. *Brit. J. Psychiat.*, 1964, 110, 723-725.

BROWN (A.), FELDMAN (R.S.), MOORE (J.W.) — Conditional discrimination learning based upon chlordiazepoxide : dissociation or cue ? *J. Comp. physiol. Psychol.*, 1968, 66, 211-215.

BUCHÉL (L.), LEVY (J.), TANGUY (O.) — Actions centrales comparées de trois tranquillisants et d'un neuroleptique. *J. Physiol. (Paris)*, 1966, 58, 409-425.

BURGER (E.) — Hefte Unfallheik, 1963, p. 256.

CARDO (B) — Rapports entre le niveau de vigilance et le conditionnement chez l'animal. Etude pharmacologique et neurologique. *J. Physiol. (Paris)*, 1961, 53, Suppl. IV, 1-212.

CHARPENTIER (J.) — Variation des réponses à la douleur des rats traités par différentes substances de type adrénergique et cholinergique. *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1961, 150, 1490-1494.

CHARPENTIER (J.) — Nouvelle recherche sur le mécanisme d'action de quelques analgésiques. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 1966, 10, 126-147.

CHARPENTIER (J.) — Modifications de la réaction à la douleur provoquées par diverses lésions cérébrales, et leurs effets sur la sensibilité à la morphine. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 1967, 11, 95-121.

CHITTAL (S.M.), SHETH (U.K.) — Effects of drugs on conditioned avoidance in rats. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1963, 144, 471-480.

CICALA (G.A.), HARTLEY (D.L.) — The effects of chlordiazepoxide on the acquisition and performance of a conditioned escape response in rats. *Psychol. Rec.*, 1965, 15, 434-440.

CICALA (G.A.), HARTLEY (D.L.) — Drugs and the learning and performance of fear. *J. comp. physiol. Psychol.*, 1967, 64, 175-178.

- COLE (H.F.), WOLF (H.H.) — The effects of some psychotropic drugs on conditioned avoidance and aggressive behaviors. *Psychopharmacol.* (Berl.), 1966, 8, 389-396.
- COOK (L.) — Effects of drugs on operant conditioning, pp 23-43 dans : Steinberg (H.), *Animal behaviour and drug action*, Ciba Foundation Symposium. Churchill, London, 1964.
- COOK (L.) — Behavior changes with antipsychotic drugs in animals, pp 91-99 dans : Bente (D.), Bradley (P.B.), *Neuro-Psycho-Pharmacology*. Elsevier Publ. Co., Amsterdam, 1965.
- COOK (L.), CATANIA (A.C.) — Effects of drugs on avoidance and escape behavior. *Fed. Proc.*, 1964, 23, 818-835.
- COOK (L.), KELLEHER (R.T.) — Drug effects on the behavior of animals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1962, 96, 315-335.
- COOK (L.), KELLEHER (R.T.) — Effects of drugs on behavior. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1963, 3, 205-222.
- CORSON (S.A.), O'LEARY CORSON (E.) — Pavlovian conditioning as a method for studying the mechanisms of action of minor tranquilizers, pp 857-878 dans : Brill (H.), *Neuro-Psycho-Pharmacology*, vol. 5, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1967.
- DALLEMAGNE (M.J.), RICHELLE (M.), FONTAINE (O.), XHENSEVAL (B.) — Contribution du conditionnement animal à l'étude expérimentale des substances psychotropes. *Acta clin. belg.* 1967, 22, 1-16.
- DELAY (J.) — *Introduction à la Médecine Psychosomatique*. Masson, Paris, 1961.
- DELAY (J.), DENIKER (P.) — *Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes*. Masson, Paris, 1961.
- DELAY (J.), PICHOT (P.), PERSE (J.) — *Méthodes Psychométriques en clinique. Tests Mentaux et Interprétation*, Masson, Paris, 1965.
- DENIKER (P.) — *Différences entre les médicaments neuroleptiques, tranquillisants et hypno-sédatifs*, pp 87-89 dans : Brill (H.), *Neuro-Psycho-Pharmacology*, Vol. 5, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1967.
- DEWS (P.B.) — Psychopharmacology, pp 423-441 dans : Bachrach (A.J.), *Experimental foundations of clinical psychology*. Basic Books, New-York, 1962.
- DEWS (P.B.) — Pharmacology Symposium : Types of behavior on which drugs act — Introduction. *Fed. Proc.*, 1964, 23, 799-800.
- DEWS (P.B.) — Pharmacology of positive reinforcement and discrimination, pp 91-98 dans : Mikhel'son (M. Ya), Longo (V.G.), Votava (Z.), *Pharmacology of conditioning, learning and retention*. Pergamon press, Oxford, 1965.
- DiMASCIO (A.), SHADER (R.I.) — Behavioral Toxicity, pp 551-560 dans : Efron (H.), *Psychopharmacology, A Review of Progress*, U.S. Govern Print. Off., Wash. D.C., 1968.

- DITT (J.), PAUER (R.) — Pharmakopsychologische Untersuchungen mit 7-chlor-2-methylemino-5-phenyl 3 H 1,4 benzodiazepin-4-oxyd.
Arzneimittel Forsch., 1965, 15, 653-657.
- DJAHANGUIRI (B.), RICHELLE (M.) — Effet d'un traitement prolongé au chlórdiazépoxide sur un conditionnement temporel chez le rat. *J. Physiol.* (Paris), 1963, 55, 136-137.
- DUFFY (E.) — The psychological significance of the concept of "arousal" or "activation". *Psychol. Rev.*, 1957, 64, 265-275.
- ESTES (W.F.), SKINNER (B.F.) — Some quantitative properties of anxiety. *J. exp. Psychol.*, 1941, 29, 390-300.
- EY (H.) — Le concept de "Psychiatrie Animale, pp 11-40 dans : Brion (A.), Ey (H.), *Psychiatrie Animale*. Desclée de Brouwer, Paris, 1964.
- EY (H.), BERNARD (P.) BRISSET (Ch.) — *Manuel de Psychiatrie*. Masson, Paris, 1967.
- FELDMAN (F.) — A clinical note : the use of oral tranquilizers to relieve amnesia. *Int. J. Neuropsychiat.*, 1967, 3, 138-139.
- FELDMAN (P.E.) — An analysis of the efficacy of Diazepam. *J. Neuropsychiat.*, 1962, 3, Suppl. 62-67.
- FELDMAN (R.S.) — The prevention of behaviour rigidity with chlórdiazépoxide (Abstract) —. *Amer. Psychol.*, 1961, 16, 453.
- FELDMAN (R.S.) — The prevention of fixation with chlórdiazépoxide. *J. Neuropsychiat.*, 1962, 3, 254-259.
- FELDMAN (R.S.) — Further studies on essay and testing of fixation - preventing psychotropic drugs. *Psychopharmacol.* (Berl.), 1964, 6, 130-142, (a).
- FELDMAN (R.S.) — Comparisons of the benzodiazepines with other tranquilizers during conflict and chronic anxiety states, pp 340-347 dans : Bradley (P.B.), Flugel (F.), Hoch (P.), *Neuro-psycho-pharmacology*, Vol. 3, Elsevier, Amsterdam, 1964, (b).
- FELDMAN (R.S.) — The mechanism of fixation prevention and "dissociation" learning with chlórdiazépoxide, *Psychopharmacol.* (Berl.), 1968, 12, 384-399.
- FELDMAN (R.S.), GREEN (K.F.) — Effects of chlórdiazépoxide on fixated behavior in squirrel monkeys. *J. Psychopharmacol.*, 1966, 1, 37-45.
- FELDMAN (R.S.), GREEN (K.F.) — Antecedents to behavior fixations. *Psychol. Rev.*, 1967, 74, 250-271.

FELDMAN (R.S.), LEWIS (E.) — Response differences of psychotropic drugs in rats during chronic anxiety states, *J. Neuropsychiat.*, 1962, 3, Suppl. 1, 27-4.

FERSTER (C.B.), SKINNER (B.F.) — *Schedules of reinforcement*. Appleton-Century Crofts, New-York, 1957.

FLORU (L.), ISHAY (J.), GITTER (S.) — The influence of psychotropic substances on hornet behaviour in colonies of *Vespa orientalis* F. (Hymenoptera), *Psychopharmacol.* (Berl.), 1969, 14, 323-341.

FRAISSE (P.) — Les Emotions, ppV - 85 à V - 155 dans : Fraisse (P.), Piaget (J.), *Traité de Psychologie Expérimentale*. Presses Universitaires de France, Paris, 1968.

FREUD (S.) — Inhibition, symptôme et angoisse : *Trad. Fr., Nouv. Ed.* Presses Universitaires de France, Paris, 1965.

FRY (W.), KELLEHER (R.T.), COOK (L.) — A mathematical index of performance on fixed - interval schedules of reinforcement. *J. exptl. Anal. Behavior*, 1960, 3, 193-199.

FULLER (J.L.) — Strain differences in the effects of chlorpromazine and chlor-diaxepoxide upon active and passive avoidance in mice. *Psychopharmacol.* (Berl.), 1970, 16, 261-271.

GACHNOCHI (G.) — Du rôle de quelques facteurs expérimentaux sur la conduite de transport chez le rat. *Mémoire de Recherche*, Faculté des Lettres et Sciences Humaines, Paris, 1969.

GATTI (G.L.), BOVET (D.) — Analysis of the action of the psychotropic drugs in a "lever-pressing avoidance" conditioning, pp 50-57 dans : Votava (Z.), Horvath (M.), Vinar (M.), *Psychopharmacological Methods*. Macmillan, New-York, 1963.

GELLER (I.) — Use of approach avoidance behavior (conflict) for evaluating depressant drugs, pp 267-274 dans : Nodine (J.H.), Moyer (J.H.), *First Hahnemann Symposium on Psychosomatic Medicine*. Lea and Fibiger, Philadelphia, 1962.

GELLER (I.) — Relative potencies of benzodiazepines as measured by their effects on conflict behavior. *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1964, 149, 243-247.

GELLER (I.), KULAK (J.I.), SEIFTER (J.) — The effects of chlordiazepoxide and chlorpromazine on a punishment discrimination. *Psychopharmacol.* (Berl.), 1962, 3, 374-385.

GELLER (I.), SEIFTER (J.) — Effects of meprobamate, barbiturates, d-amphetamine and promazine on experimentally induced conflict in the rat. *Psychopharmacol.* (Berl.) 1960, 1, 482-492.

GLESER (G.C.), GOTTSCHALK (L.S.), FOX (R.), LIPPERT (W.) — Immediate changes in affect with chlordiazepoxide. *Arch. gen. Psychiat.*, 1965, **13**, 291-295.

GLÜCKMAN (M.I.) — Pharmacology of oxazepam (Serax), a new antianxiety agent. *Curr. therap. Res.*, 1965, **7**, 721-740.

GOLDBERG (M.E.), CIOFALO (V.B.) — Effect of diphenylhydantoin sodium and chlordiazepoxide alone and in combination on punishment behavior. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 1969, **14**, 233-239.

GOLDBERG (M.E.), JOHSON (H.E.) — Behavioral effects of a cholinergic stimulant in combination with various psychotherapeutic agents. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1964, **145**, 367.

GOLDBERG (M.E.), MANIAN (A.A.), EFRON (D.H.) — A comparative study of certain pharmacological responses following active and chronic administrations of chlordiazepoxide. *Life Sci.*, 1967, **6**, 481-491.

GRANDJEAN (E.), BÄTTIG (K.) — Die Wirkung verschiedener Psychopharmaka auf die spontane Alternation der Ratte. *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1962, **20**, 373-381.

GRAY (W.D.), OSTERBERG (A.C.), RAUH (C.E.) — Neuropharmacological actions of mephenoalone. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1961, **134**, 198-218.

GREENBURY — Dream Interruption Insomnia. *J. nerv. ment. Dis.*, 1967, **144**, 18-21.

GUILLAUME (P.) — *La formation des habitudes*. Presses Universitaires de France, Paris, 1968.

GUNDLACH (R.), ENGELHARDT (D.M.), HANKOFF (L.), PALEY (H.), RUDORFER (L.), BIRD (E.) — A Double - Blind Outpatient study of diazepam (Valium) and Placebo. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 1966, **9**, 81-92.

HANSON (H.M.), WITOSLAWSKI (J.J.), CAMPBELL (E.A.) — Drug effects in squirrel monkeys trained on a multiple schedule with a punishment contingency. *J. exp. Anal. Behav.*, 1967, **10**, 565-569.

HAOT (J.), DJAHANGUIRI (B.), RICHELLE (M.) — Action protectrice du chlordiaépoxide sur l'ulcère de contrainte chez le rat. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1964, **148**, 557-559.

HARRIS (R.T.), CLOAGHORH (J.L.), SCHOOLAR (J.C.) — Self administration of minor tranquilizers as a function of conditioning. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 1968, **13**, 81-88.

HEISE (G.A.), BOFF (E.) — Taming action of chlordiaepoxide. *Fed. Proc.*, 1961, **20**, 393.

HEISE (G.A.), BOFF (E.) — Continuous avoidance as a base-line for measuring behavioral effects of drugs. *Psychopharmacol.* (Berl.), 1962, 3, 264.

HEISE (G.A.), LAUGHLIN (N.), KELLER (C.) — A behavioral and pharmacological analysis of reinforcement withdrawal. *Psychopharmacol.* (Berl.), 1970, 16, 345-368.

HEISE (G.A.), Mc CONNELL (H.) — Differences between chlordiazepoxide - type and chlorpromazine type action in "trace" avoidance. *Communication au III^e Congrès Mond. de Psychiatrie*, Montréal, Juin 1961.

HELD (R.R.) — La pathologie psychofonctionnelle, *Presse méd.*, 1970, 78, 807-809.

HERNANDEZ-PEON (R.), ROJAS - RAMIREZ (J.A.) — Central mechanisms of tranquilizing anticonvulsant and relaxant actions of RO-5360. *Intern. J. Neuropharmacol.*, 1966, 5, 263-267.

HOKANSON (J.E.), BURGESS (M.) — Effects of physiological arousal level, frustration und task complexity on performance. *J. abnorm. soc. Psychol.*, 1964, 68, 698-702.

HOLLISTER (L.E.), MOTZENBECKER (F.P.), DEGAN (R.O.) — Withdrawal reactions from chlordiazepoxide, *Psychopharmacol.* (Berl.), 1961, 2, 63-68.

HOLMBERG (G.), WILLIAM — OLSSON (O.) — The effect of benzquinamide, in comparison with chlordiazepoxide and placebo, on performance in some psychological tests. *Psychopharmacol.* (Berl.), 1963, 4, 402-417.

HOLMBERG (G.), WILLIAM-OLSSON (U.) — Effects of benzquinamide, in comparison with chlordiazepoxide and placebo, on subjective experiences and autonomic phenomena in stress experiments. *Psychopharmacol.* (Berl.), 1964, 5, 147-157.

HOROVITZ (Z.P.), RAGOZZINO (P.N.), LEAF (R.C.) — Selective block of rat mouse - killing by antidepressants. *Life Sci.*, 1965, 4, 1909-1912.

HUGUES (F.W.), FORNEY (R.B.), RICHARDS (A.B.) — Comparative effect in human subjects of chlordiazepoxide, diazepam, and placebo on mental and physical performance, *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1965, 6, 139-145.

HUGUES (F.W.), ROUNTREE (C.B.), FORNEY (R.B.) — Suppression of learned avoidance and discriminative responses in the rat by chlordiazepoxide (Librium) and ethanol- chlordiazepoxide combinations. *J. Genet. Psychol.* 1963, 103, 139-145.

HUNT (H.F.) — Methods for studying the behavioral effects of drugs. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1961, 1, P 125-144.

IDESTRÖM (C.M.) — Experimental psychologic methods applied in psychopharmacology. *Acta. psychiat. scand.*, 1960, 35, 302-313.

IDESTRÖM (C.M.), CADENIUS (B.) — Chlordiazepoxide, Dipiperon and Amobarbital. *Psychopharmacol.* (Berl.), 1963, 4, 235-246.

IWAHARA (S.), IWASAKI (T.), NAGAMURA (N.), MASUYAMA (E.) — Effect of chlordiazepoxide upon partially - reinforced behavior of rats in the straight runway. *Jap. Psychol. Res.*, 1966, 8, 131-135.

IWAHARA (S.), NAGAMURA (N.), IWASAKI (T.) — Effect of chlordiazepoxide upon experimental extinction in the straight runway as a function of partial reinforcement in the rat. *Jap. psychol. Res.*, 1967, 9, 128-134.

JACOBSEN (E.) — Experimental neurosis as a method of screening of psychotropic drugs, pp 181-194 dans : Mickhel'son (M.Y.), Longo (V.G.), Votava (Z.), *Pharmacology of Conditioning, Learning and Retention*, Pergamon Press Oxford, 1965.

JANKE (W.) — Über psychische Wirkungen verschiedener Tranquilizer bei gesunden, emotional labilen Personen. *Psychopharmacol.* (Berl.), 1966, 8, 340-374.

JANKE (W.), DEBUS (G.) — Experimental studies on antianxiety agents with normal subjects : methodological considerations and review of the main effects pp 205-230 dans : *Psychopharmacology, a Review of Progress*, U.S. Government Printing Office, Washington D.C., 1968.

JANKE (W.), STOLL (K.D.) — Untersuchungen über Wirkung eines Tranquilizers auf emotionale labile Personen unter verschiedenen Versuchsbedingungen, *Arzneimittel Forsch.*, 1965, 15, 366-374.

JANSSEN (P.A.J.), NIEMEGEREERS (C.J.E.), VERBRUGGEN (F.J.) — A propos d'une méthode d'investigation de substances susceptibles de modifier le comportement agressif inné du rat blanc vis à vis de la souris blanche, *Psychopharmacol.*, (Berl.) 1962, 3, 114-123.

KAMANO (D.K.), ARP (D.J.) — Effects of chlordiazepoxide (Librium) on the acquisition and extinction of avoidance responses, *Psychopharmacol.* (Berl.), 1964, 6, 112-119.

KAMANO (D.K.), ARP (D.J.) — Chlordiazepoxide (Librium) consumption under stress conditions un rats. *Intern. J. Neuropsychiat.*, 1965, 1, 189.

KARLI (P.) — Action du méthaminodiazepoxide (Librium) sur l'agressivité inter-spécifique rat-souris. *C.R. Soc. Biol.* (Paris), 1961, 155, 625-627.

KARLI (P.) — Système limbique et processus de motivation, *J. Physiol.* (Paris), 1968, 60, 3-148, (Supp. 1).

KEIPER (R.R.) — Drug effects on canary stereotypies. *Psychopharmacol.*, 1969, 16, 16-24.

KERRY (R.J.) — Four years experience with Valium (including controlled trials), pp 2056-2058, dans López (J.J.), *Proceedings of the fourth world Congress of Psychiatry*, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1968.

KHAN (A.V.), FORNEY (R.B.), HUGUES (F.W.) — Plasma free fatty acids in rats after shock as modified by centrally active drugs. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1969, 151, 466-474.

KUNZE (H.) — Beeinflussung der Lernverhaltens durch chlórdiazepoxid bei Tauben. *Psychopharmacol.*, 1966, 8, 397-407.

LANG (W.J.), GERSHON (S.) — Effects of psychoactive drugs on yohimbine induced responses in conscious dogs. *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 1963, 142, 457-472.

LANTERI-LAURA (G.) — La "Psychiatrie Animale" et les troubles du comportement chez les animaux, pp 120-134 dans : Brion (A.), Ey (H.). *Psychiatrie Animale*, Desclée de Brouwer, Paris, 1964.

LATZ (A.) — Cognitive test performance of normal human adults under the influence of psychopharmacological agents : a brief review pp 83-90 dans : Efron (H.), *Psychopharmacology, A Review of Progress*, U.S. Govern. Print. off., Wash. D.C., 1968.

LAUENER (H.) — Conditioned suppression in rats and the effects of pharmacological agents thereon. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 1963, 4, 311-325.

LAWTON (M.P.), CAHN (B.) — The effects of diazepam (Valium®) and alcohol on psychomotor performance. *J. nerv. ment. Dis.*, 1963, 136, 550-554.

LEHMANN (M.) — L'oxazépam, medication courante de l'anxiété en médecine générale. *Lyon méd.*, 1966, 215, 1247-1255.

LE NY (J.F.) — *Le Conditionnement*. Presses Universitaires de France, Paris, 1969.

LEREBoullet (J.), BENOIT (Ph.), LUCAS (G.) — Neuroleptiques et tranquillisants pp 25-439 A 10, 1 à 21, dans : Harvier (P.), *Thérapeutique, Encyclopédie Médico-chirurgicale*, Paris, 1965.

LEWIS (E.M.), FELDMAN (R.S.) — The depressive effect of chlórdiazepoxide on a negative incentive. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 1964, 6, (2), 143-150.

LIBERSON (W.T.) — Interaction of motivational and drug effects in animal behavior research. *J. nerv. ment. Dis.*, 1964, 138, 131-140.

LIBERSON (W.T.), KAFKA (A.), SCHWARTZ (E.) — Effects of chlórdiazepoxide (Librium) and other psychopharmacological agents on "fixated behavior in rats". *Biochem. Pharmacol.* 1961, 8, 15-16.

LIBERSON (W.T.), KAFKA (A.), SCHWARTZ (E.), GAGNON (V.) — Effects of chlordiazepoxide (Librium) on fixated behavior in rats. *Int. J. Neuropharmacol.* 1963, 2, 67-79.

LINDSLEY (O.R.) — Operant conditioning methods applied to research in chronic schizophrenia. *Psychiat. res. Rep.*, 1956, 5, 118-139.

LINDSLEY (O.R.) — Opérant conditioning techniques in the measurement of psychopharmacologic responses, pp 373-383 dans : Nodine (J.H.), MOY *First Hahnemann Symposium on Psychosomatic Medicine*. Lea and Fibiger, Philadelphia, 1962.

Mc DONALD (D.G.), STERN (J.A.), HAHN (W.W.) — Behavioral, dietary, and autonomic effects of chlordiazepoxide in the rat. *Dis. nerv. Syst.*, 1963, 24, 95-103.

MAFFII (G.) — The secondary conditioned response of rats and the effects of some psychopharmacological agents. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1959, 11, 129-139.

MAIER (N.R.F.) — *Studies of abnormal behavior in the Rat - 1 The neurotic pattern and an analysis of the situation which produces it*. Harper Bros, N.Y., 1939.

MAIER (N.R.F.) — *Frustration, the study of behavior without a goal*. Mc Graw - Hill Book Co, New York, 1949.

MAIER (N.R.F.) — Frustration theory : restatement and extension, *Psychol. Rev.*, 1956, 63, 370-388.

MAIER (N.R.F.), ELLEN (P.) — Studies of abnormal behavior in the rat : The prophylactic effects of "guidance" in reducing rigid behavior. *J. abnormal. soc. Psychol.*, 1952, 47, 109-119.

MALMO (R.A.) — Activation : a neuropsychological dimension. *Psychol. Rev.*, 1959, 66, 367-386.

MARGULES (D.L.), STEIN (L.) — Chronic effects of oxazepam and chlordiazepoxide on punished and unpunished behavior. *Pharmacologist*, 1966, 8, 210.

MARGULES (D.L.), STEIN (L.) — Neuroleptics vs. tranquilizers : evidence from animal behavior studies of mode and side of action. pp 108-120 dans : Brill (H.) *Neuro-Psycho-Pharmacology*, vol. 5, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1967.

MARGULES (D.L.), STEIN (L.) — Increase of "Antianxiety" Activity and tolerance of behavioral depression during chronic administration of oxazepam. *Psychopharmacol.* (Berl.), 1968, 13, 74-80.

MASSERMANN (J.H.) — Experimental approach to psychodynamic problems. *J. Mount - Sinai Hosp.*, 1953, 19, 639-652.

MESNARD (P.), DEVAUX (G.) — Les Médicaments à Structure azépinique. *Prod. Prob. Pharm.*, 1967, 22, 89-108.

MICHAUX (L.) — *Psychiatrie*. Editions Médicales Flammarion, Paris, 1965.

MICHAUX (L.), DUCHE (D.J.) — Contribution à l'analyse symptomatique de l'anxiété à la faveur des traitements par le méthaminodiazépoxyde. *Ann. Med. Psych.*, 1962, 120, 338-342.

MICHAUX (L.), DUCHE (D.J.), KOUPERNIK (C.), LELORD (G.), ROLLAND (M.) — Etude des effets de quelques médicaments du système nerveux central sur le conditionnement électro-encéphalographique son-lumière. *Rev. Neuropsych. inf.*, 1966, 14, 171-182.

MILLER (J.G.) — Objective measurements of the effects of drugs on driver behavior. *J. amer. medic. Ass.*, 1962, 179, 940-943.

MILLER (N.E.) — Some animal experiments pertinent to the problem of combining psychotherapy with drug therapy. *Comprehensive Psychiat.*, 1966, 7, 1-12.

MINKOWSKI (E.) — *La Schizophrénie*. Nouv. Ed. Desclée de Brouwer, Paris, 1953.

MIRSKY (A.F.), KORNETSKY (C.) — The effect of centrally acting drugs on attention. pp 90-104 dans : Efron (H.), *Psychopharmacology, A Review of Progress*, U.S. Govern. Print. Off., Wash. D.C., 1968.

MONNIER (M.), GRABER (S.) — Classification électrophysiologique des substances psycholeptiques (Position du chlórdiazépoxyde "Librium"). *Arch. Intern. Pharmacodyn.* 1962, 140, 206-216.

MORPURGO (C.) — Drug Induced Modifications of Discriminated Avoidance Behavior in Rats, *Psychopharmacol. (Berl.)*, 1965, 8, 91-99.

MORRISON (C.F.) — The effects of nicotine on punished behavior. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 1969, 14, 221-232.

MURRAY (N.) — Methaminodiazépoxyde, *Journ. Amer. med. Assoc.*, 1960, 173, 1960.

MURRAY (N.) — Covert effects of chlórdiazépoxyde therapy. *J. Neuropsychiat.*, 1962, 3, 168.

NEWTON (J.E.O.) — Effects of minor tranquilizers on conditional reflexes, pp 879-881 dans : Brill (H.), *Neuro-Psycho-Pharmacology, Vol. 5*, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1967.

OGLE (M.), DITMAN (K.S.) — Librium (chlórdiazépoxyde) and mental functioning in normal subjects, pp 1235-1239, dans : Brill (H.), *Neuro-Psycho-Pharmacology, Vol. 5*, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1967.

- OLDS (M.) — Facilitatory action of diazepam and chlordiazepoxide on hypothalamic reward behavior. *J. comp. physiol. Psychol.*, 1966, 62, 136-140.
- OPITZ (K.), AKINLAJA (A.) — Zur Beeinflussung der Nahrungsaufnahme durch Psychopharmaka, *Psychopharmacol. (Berl.)*, 1966, 9, 307-319.
- OVERTON (D.A.) — State dependent learning produced by depressant and atropine-like drugs. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 1966, 10, 6-31.
- OVERTON (D.A.) — Dissociated learning in drug states, (State Dependent Learning) pp 917-930 dans : Brill (H.), *Neuro-Psycho-Pharmacology, Vol. 5*, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1967.
- OVERTON (D.A.) — Communication personnelle, 1970.
- PALOSI (E.), SZPORNY (L.) — New, simple method for the informative investigation of sedatives. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 1967, 12, 44-49.
- PASINI (Ed.) — La motivazione ai tests, *Riv. sperim. Freniatria*, 1968, 92, 1790-1802.
- PICHOT (P.) — L'évaluation des modifications du comportement humain sous l'influence des drogues psychotropes, pp 304-318 dans : *C.R. du 2è Colloque International de Psychopharmacologie*, Bâle, 1961.
- PICHOT (P.) — Les médicaments modificateurs du comportement en pratique médicale. *Presse méd.*, 1963, 71, 811-814.
- PICHOT (P.) — *Les tests mentaux. (Que sais-je)*. Presses Universitaires de France, Paris, 1965.
- PICHOT (P.) — *Les tests mentaux*, Presses Universitaires de France, Paris 1967.
- PICHOT (P.) — Echelles d'appréciation et tests mentaux en psychopharmacologie clinique, pp 138-153 dans Freylan (F.A.), Petrilovitch (N.), Pichot (P.), *Psychopharmacologie clinique. Probl. act. pharmacopsychiat.*, Vol1, Karger, Basel, New-York, 1968.
- PICHOT (P.), AGATHON (M.) — Le conditionnement opérant libre chez l'homme. Techniques et recherches et applications récentes américaines. *Rev. Psychol. appl.*, 1964, 14, 179-200.
- PIERON (H.) — Article "Incentive" dans : Piéron (H.) *Vocabulaire de la Psychologie*. Presses Universitaires de France, Paris, 1968.
- PILLARD (R.C.), FISHER (S.) — Effects of chlordiazepoxide and secobarbital on film-induced anxiety. *Psychopharmacol. (Berl.)*, 1967, 12, 18-23.
- RANDALL (L.O.) — Pharmacology of methaminodiazepoxide. *Dis. nerv. Syst.*, 1960, 21, suppl. 3, 7-10.

RANDALL (L.O.) — Pharmacology of chlordiazepoxide (Librium), *Dis. nerv. Syst.*, 1961, 22, (Suppl.), 7-15.

RANDALL (L.O.), HEISE (G.A.), SCHALLEK (W.), BAGDON (R.E.), BANZIGER (R.), BORIS (A.), MOE (R.A.), ABRAMS (W.B.) — Pharmacological and clinical studies on Valium, a new psychotherapeutic agent of the Benzodiazepine class. *Current therap. Research*, 1961, 3, 405-425.

RANDALL (L.O.), SCHALLEK (W.) — Pharmacological activity of certain benzodiazepines, pp 153-184 dans : Efron (H.), *Psychopharmacology, A Review of Progress*, U.S. Govern. Print. Off., Wash. D.C., 1968.

RANDALL (L.O.), SCHALLEK (W.), HEISE (G.A.), KEITH (E.F.), BAGDON (R.E.) — The psychosedative properties of Methaminodiazepoxide. *J. Pharmacol. exp. Therap.* 1960, 129, 163-171.

RANDALL (L.O.), SCHALLEK (W.), SHECKEL (C.), BAGDON (R.E.), RIEDER (J.), — Zur Pharmakologie von Mogadon, einem schlafmittel mit neuartigem wirkungsmechanismus. *Schweiz. med. Wschr.*, 1965, 95, 334-337. (a).

RANDALL (L.O.), SCHALLEK (W.), SCHECKEL (C.), BANZIGER (R.), BORIS (A.), MOE (R.A.), SCHWARTZ (M.A.), ZBINDEN (G.) — Zur Pharmakologie von Valium, einem neuen Psychopharmakon der Benzodiazepinreihe. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1963, 93, 794-797.

RANDALL (L.O.), SCHALLEK (W.), SCHECKEL (C.), BANZIGER (R.), MOE (R.A.) — Zur Pharmakologie des neuen Psychopharmakons 7-chlor 2,3-dihydro-1-methyl 5-phenyl- 14 - 1,4 - benzodiazepin (RO5-4556). *Arzn. Forsch.*, 1968, 18, 1542-1545.

RANDALL (L.O.), SCHECKEL (C.L.), BANZIGER (R.F.) — Pharmacology of the metabolites of chlordiazepoxide and diazepam, *Curr. ther. Res.*, 1965, 7, 590-606, (b).

REED (C.F.), WITT (P.N.), PEAKALL (D.B.) — Free Hand copying of a geometric pattern as a test for sensory-motor disturbance. *Perceptual and Motor Skills* 1965, 20, 941-951.

REQUIN (S.), LANOIR (J.), PLAS (R.), NAQUET (R.) — Etude comparative des effets neurophysiologiques du Librium et du Valium. *C.R. Soc. Biol. Paris*, 1963, 157, 2015-2019.

RICHELLE (M.) — Action du chlordiazepoxide sur les régulations temporelles dans un comportement conditionné chez le chat. *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap.* 1962, 140, 434 - 449.

RICHELLE (M.) — Psychologie expérimentale et psychopharmacologie. *Rev. méd. Liège*, 1963, 18, 173-182.

RICHELLE (M.) — *Le conditionnement opérant*. Delachaux et Niestlé, Neuchatel-Paris, 1966.

RICHELLE (M.) — Contribution à l'analyse des régulations temporelles du comportement, à l'aide des techniques du conditionnement opérant. pp 155-165 dans : Medioni (J.), *La Distribution temporelle des activités animales et humaines*. Paris, Masson, 1967.

RICHELLE (M.) — L'intégration du comportement comme variable dans la recherche psycho-pharmacologique. *J. Physiol.* Paris, 1968, 60 (Suppl. 1), 149-203.

RICHELLE (M.), DJAHANGUIRI (B.) — Effet d'un traitement prolongé au chlórdiazépoxide sur un conditionnement temporel chez le rat; *Psychopharmacol.* (Berl.), 1964, 5, 106-114.

RICHELLE (M.), XHENSEVAL (B.), FONTAINE (O.), THONE (L.) — Action of chlórdiazépoxide on two types of temporal conditioning in rats. *Int. J. Neuropharmacol.* 1962, 1, 381-391.

RICHELLE (M.) — Le conditionnement opérant. *Bull. Psychol.* 1968-1969, 22, 736-743.

ROHTE (O.) — Studies the influence of some psychotropic substances on the grooming behaviour of white mice. *Psychopharmacol.* (Berl.), 1969, 14, 18-22.

RUSHTON (R.), STEINBERG (H.) — Combined effects of chlórdiazépoxide and dexamphetamine on activity of rats in an unfamiliar environment. *Nature*, 1966, 211, 1312.

RUSHTON (R.), STEINBERG (H.) — Drug combinations and their analysis by means of exploratory activity in Rats. *Neuro-Psycho-Pharmacol.* 1967, 5, 464-470.

SACHS (E.), WEINGARTEN (M.), KLEIN (N.W.), jr. — Effects of chlórdiazépoxide on the acquisition of avoidance learning and its transfer to the normal state and other drug conditions, *Psychopharmacol.* (Berl.), 1966, 9, 17-30.

SAMBRON (J.J.) — Essai clinique d'un anxiolytique, le 4306 CB. *L'Inform. Thérap.* 1968, 6, 21.

SCHALLEK (W.), KUEHN (H.) — Effects of benzodiazepines on spontaneous EEG and anormal responses of cats, pp 231-240 dans : *Sleep Mechanisms* (Progress-in brain research, vol. 18), Elsevier, Amsterdam, 1965.

SCHALLEK (W.), THOMAS (J.), KUEHN (A.), ZABRANSKY (F.) — Effects of Mogadon on responses to stimulation of sciatic nerves, amygdala and hypothalamus of cats. *Int. J. Neuropharmacol.* 1965, 4, 317-326.

SCHECKEL (C.L.) — Effects of chlorpromazine and chlórdiazépoxide on delayed matching in the monkey as measured by a self-adjusting procedure. *Amer. Psychol.*, 1962, 17, 398.

SCHECKEL (C.L.) — *Ph. D. Thesis*, Fordham Univ. New York, 1963.

SCHECKEL (C.L.) — Self adjustment of the interval in delayed matching : limit of delay for the rhesus monkey. *J. comp. physiol. Psychol.*, 1965,, 59, 415-418.

SCHECKEL (C.L.), Mc CONNELL (H.) — Response latency as a measure of approach and approach-avoidance behavior in the rat. *Communication présentée à l'Eastern Psychological Association Meeting*, New York City, 1963.

SCOBIE (S.R.), GARSKE (G.),— Chlordiazepoxide and conditioned suppression. *Psychopharmacologia*, (Berl.), 1970, 16, 272-280.

SIDMAN (M.) — Avoidance conditioning with brief shock and no exteroceptive warning signal. *Science*, 1953, 118, 157-159.

SKINNER (B.F.) — *The behavior of organisms*. Appleton-century crofts, New-York, 1938.

SOUBRIER (J.P.), BAIL (P.) — Alcoolisme chronique, pp 25487 B 20,1 à 12, dans : Harvier (P.), *Thérapeutique. Encyclopédie Médico-chirurgicale*, Paris, 1969.

SOULAIRAC (A.) — Les régulations psychophysiologiques de la faim. *J. Physiol.* Paris, 1968, 60, 663-783.

SOULAIRAC (A.) — Communication personnelle, 1970.

SOULAIRAC (A.), CAHN (J.), GOTTESMANN (C.), ALANO (J.) — Neuropharmacological aspects of the action of hypnogenic substances on the central nervous system, pp 194-200 dans *Sleep Mechanisms* (Progress in Brain Research, Vol. 18), Elsevier, Amsterdam, 1965.

SOULAIRAC (A.), GOTTESMANN (C.), CHARPENTIER (J.) — Effects of pain and of several central analgesics on cortex, hippocampus and reticular formation of brain stem. *Int. J. Neuropharmacol.*, 1967, 6, 71-81.

STANFIELD (E.) — Clinical evaluation of diazepam on psychiatric disorders. *South Western Med.*, 1963, 44, 134.

STEIN (L.) — Chemistry of reward and punishment, pp 105-123 dans : Efron (H.), *Psychopharmacology, A Review of Progress*, U.S. Govern. Print. Off., Wash. D.C., 1968.

STEIN (L.), BERGER (B.D.) — Paradoxical fear-increasing effects of tranquilizers : evidence of repression of memory in the rat. *Science*, 1969, 166, 253-256.

TENEN (S.S.) — Recovery time as a measure of CER strenght : effects of benzo-diazepines, amobarbital, chlorpromazine and amphetamine. *Psychopharmacol.*, (Berl.), 1967, 12, 1-17.

TINEL (G.) — Etude clinique d'un nouveau tranquillisant, l'oxazépam, *Gaz. Hôp.*, 1967, 139, 51-54.

TISLOW (R.F.) — Prevention by oxazepam of delayed psychosomatic reactions, *Medicin. Psicosom.* (Rome), 1968, 13, 132-133.

VALSESCHINI (S.) — Correlazione tra efficienza intelletiva e livello d'ansia. *Riv. sperim. Freniatria*, 1968, 92, 1769-1789.

VALZELLI (L.) — Aggressive behaviour induced by isolation, dans : Garattini (S.), Sigg (E.B.), *Aggressive Behaviour*, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1968.

VALZELLI (L.), GIACALONE (E.), GARATTINI (S.) — Pharmacological control of aggressive behavior in mice. *Europ. J. Pharmacol.*, 1967, 2, 144-146.

VATAN (P.J.) — *Traitement de l'alcoolisme chronique en milieu psychiatrique. Essai d'un nouvel anxiolytique dérivé de la benzodiazépine (le 4306 CB)*. Thèse Méd. Paris, 1968.

VERHAVE (T.), OWEN (J.E.), ROBBINS (E.B.) — Effects of chlorpromazine and secobarbital on avoidance and escape behavior. *Arch. int. Pharmacodyn.* 1958, 116, 45-53.

VOLMAT (R.), ALLERS (G.) — A propos des effets thérapeutiques des dérivés du chlórdiazépoxyde : une contribution au traitement des dépressions, pp 2045-2047, dans López (JJ), *Proceedings of the fourth World Congress of Psychiatry*. *Excerpta Medica Foundation*, Amsterdam, 1968.

WANNER (H.V.), BATTIG (K.) — Pharmakologische Wirkungen auf die Laufleistung der Ratte bei verschiedener Leistungsbelohnung und verschiedener Leistungsanforderung, *Psychopharmacol.* (Berl.), 1965, 7, 182-202.

WEINER (H.) — Some effects of response cost upon human operant behavior. *J. exp. Anal. Behav.*, 1962, 5, 201-208.

WEINER (H.) — Operant programing with transistorized digital elements. *J. exp. Anal. Behav.*, 1963, 2, 193-195.

WIKLER (A.) — *The relation of psychiatry to pharmacology*. Williams and Wilkins Co, Baltimore, 1967.

XHENSEVAL (B.) — Action comparée du méprobamate et du diazépam sur le comportement conditionné chez le rat. *J. Physiol.* Paris, 1964, 56, 465-466 (a).

XHENSEVAL (B) — Action comparée d'un traitement prolongé au diazépam et au méprobamate chez le rat. *J. Physiol.* Paris, 1964, 56, 466-467 (b).

XHENSEVAL (B.), RICHELLE (M.) — Behavioural effects of a long term treatment with meprobamate in cats. *Int. J. Neuropharm.*, 1965, 4, 1-12.

ZBINDEN (G.), BAGDON (R.E.), KEITH (E.F.), PHILLIPS (R.D.), RANDALL (L.O.) — Toxicology of chlórdiazepoxide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1961, 3, 699-637.

ZBINDEN (G.), RANDALL (L.O.) — Pharmacology of benzodiazepines : laboratory and clinical correlations. *Advanc. Pharmacol.*, 1967, 5, 213-291.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
1ère PARTIE : Généralités sur les benzodiazépines	3
I EMPLOI CLINIQUE DES BENZODIAZEPINES	4
II ETUDES SUBJECTIVES ET OBJECTIVES (EN DEHORS DES TESTS D'EFFI- CIENCE) SUR LES EFFETS DES BENZODIAZEPINES MENÉES SUR DES SUJETS EN MILIEU NON-PSYCHIATRIQUE	6
III APERCU DES EFFETS PHARMACOLOGIQUES DES BENZODIAZEPINES	7
1. Toxicologie : effets généraux	7
2. Propriétés myorelaxantes et anticonvulsivantes	7
3. Les réflexes médullaires	7
4. Action antiémétique	7
5. Effets hypnotiques	8
6. Analgésie	8
7. Action sédatrice générale et action anti-stress	8
8. Effets sur les conséquences somatiques et biologiques du stress ..	9
9. Effets sur l'approvisionnement et l'agressivité	9
10. Comportements innés	10
11. Effets sur l'appétit	10
12. Action sur les réflexes pavloviens classiques	10
13. Lieu d'action	11
2ème PARTIE : Effets des benzodiazépines sur les tests d'efficience ..	13
3ème PARTIE : Discussion des effets des benzodiazépines sur les résultats des tests d'efficience.	23
I TESTS PSYCHOMOTEURS ET PERCEPTIVO-MOTEURS	23
II FONCTIONS INTELLECTUELLES SUPERIEURES	24
III INTERACTION PHARMACOLOGIQUE	24
IV DISCUSSION GENERALE SUR LE MECANISME D'ACTION DES BDA SUR LES TESTS D'EFFICIENCE	24
4ème PARTIE : Exposé des données expérimentales concernant l'effet des benzodiazépines sur les comportements conditionnés instru- mentaux	26
I EXPERIENCES MENEES AVEC DES APPAREILLAGES DE TYPE CAGE DE SKINNER	28
1. Protocoles d'expériences à renforcement positifs	28
2. Programme sans renforcement	38
3. Protocoles d'expériences à renforcement négatif	38
4. Programmes conflictuels	45
II EXPERIENCES UTILISANT LA REACTION EMOTIONNELLE CONDITIONNEE (CER)	49

III PROTOCOLES DANS LESQUELS EST CONDITIONNE UN DEPLACEMENT DE L'ANIMAL	54
1. Protocoles à renforcement positif	54
2. Protocoles à renforcement négatif	57
IV EXPERIENCES EN APPAREILS TYPE LASHLEY. LE PROBLEME DES FIXATIONS	63
V CONDITIONNEMENT INSTRUMENTAL CHEZ L'HOMME	68
 5ème PARTIE : Discussion sur l'effet des benzodiazépines sur les compor- tements instrumentaux.	69
I PROGRAMME DE RENFORCEMENT POSITIF EN BOITE DE SKINNER . .	69
II PROGRAMME SANS RENFORCEMENT	72
III PROTOCOLES EN BOITE DE SKINNER AVEC RENFORCEMENT NEGATIF	72
IV PROGRAMMES CONFLICTUELS	73
V CER	74
VI PROTOCOLES A RENFORCEMENT POSITIF COMPORTANT UN DEPLA- CEMENT DE L'ANIMAL	75
VII PROTOCOLES A RENFORCEMENT NEGATIF COMPORTANT UN DEPLA- CEMENT DE L'ANIMAL	75
VIII LE PROBLEME DES FIXATIONS ET DES PROBLEMES ANNEXES	77
IX PHENOMENES DE TRANSFERT, DE DISSOCIATION, DE TOLERANCE	78
X CHEZ L'HOMME	80
 6ème PARTIE : Discussion générale	81
 CONCLUSIONS	86
 BIBLIOGRAPHIE	89

